



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 18

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, академик 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: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 30 сентября 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	«Акушерство и 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	«Акушерство и 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

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик 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, академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (пульмонология)

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., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (гастроэнтерология)

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (кардиология)

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)

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

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. 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, Acad. 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.), Associate Professor, 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhvskiy 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*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology 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. Faskhovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

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

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

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

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Хронические заболевания легких

- Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В.
Клинико-аллергологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области 11
- Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Чубарова С.В.
Новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы 20
- Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Лихенко-Логвиненко К.В.
Клинико-молекулярные особенности вирус-ассоциированных обострений хронической обструктивной болезни легких 30
- Фесенко О.В.
Бронхиальная астма: фокус на приверженность ингаляционной терапии 40
- Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Макарова М.А.
Двойная бронхолитическая комбинация умеклидиния/вилантерола в терапии ХОБЛ: вопросы эффективности и безопасности 49

Муковисцидоз

- Симонова О.И., Горинова Ю.В., Высоколова О.В., Мухина М.А., Якушина Е.Е.
Ингаляции маннитолы для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность 56
- Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Кондратьева В.И.
Влияние экзогенных и эндогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с муковисцидозом с генетическим вариантом *F508DEL* в гомозиготном состоянии. 64

Туберкулез

- Мордык А.В., Иванова О.Г., Ситникова С.В., Гусина В.И., Птухин А.О.
Бедаквилин в комплексном лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания 75

Рациональная фармакотерапия

- Салухов В.В., Николаев А.В., Иванов В.В., Журкин М.А., Чугунов А.А., Марченко Д.А.
Многогранные свойства эрдостеина и его место в лечении заболеваний респираторного тракта 82
- Чикина С.Ю.
Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы 90
- Вакуленко О.Ю.
Комплексная терапия после перенесенных инфекционных заболеваний 95
- Демко И.В., Собко Е.А., Шестакова Н.А., Крапошина А.Ю.
Персонализированная таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом 100

Диссертант

- Чибисова С.С., Альшарджаби И., Зюзин А.С., Маркова Т.Г., Попадюк В.И., Таваркиладзе Г.А.
Распространенность нарушений слуха у школьников: популяционное исследование и глобальные оценки 107

COVID-19

- Черняк А.В., Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., Зыков К.А., Петриков С.С.
Функциональные и количественные компьютерно-томографические изменения бронхолегочной системы у пациентов, перенесших COVID-19. 113
- Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П.
Правильный режим терапии и корректная техника ингаляции – слагаемые успеха при бронхиальной астме в эпоху COVID-19. 122
- Минаков А.А., Салухов В.В., Харитонов М.А., Загородников Г.Г., Волошин Н.И.
Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении 131
- Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И.
Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений 141
- Шарипова М.М., Романов А.О., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г.
Перспективы изучения роли некоторых эссенциальных и токсических микроэлементов в патогенезе COVID-19 147
- Трухан Д.И.
Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния органов дыхания 154
- Бучнева А.В., Чичкова Н.В., Фоминых Е.В., Крупочкина Н.В., Фомин В.В.
COVID-19 и поражение легких у больных ожирением: результаты проспективного исследования. 162

Content

News, discoveries and events	8
Chronic pulmonary diseases	
Kiseleva D.V., Beltuykov E.K., Naumova V.V. Clinical and allergological characteristics of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region	11
Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Chubarova S.V. New options for severe asthma	20
Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko D.A., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Loktin E.M., Rukavitsyna A.A., Anikina E.V., Kamneva N.V., Likhenko-Logvinenko K.V. Clinical and molecular features of virus-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	30
Fesenko O.V. Bronchial asthma: focus on adherence to inhalation therapy	40
Knyazheskaya N.P., Anaev E.Kh., Belevskiy A.S., Makarova M.A. Double broncholytic combination of umeclidinium/vilanterol in COPD therapy: issues of efficacy and safety	49
Cystic fibrosis	
Simonova O.I., Gorinova Y.V., Vysokolova O.V., Mukhina M.A., Yakushina E.E. Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety	56
Shadrina V.V., Furman E.G., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I. Influence of exogenous and endogenous factors on lung function in children and adolescents with cystic fibrosis with genetic variant <i>F508DEL</i> in homozygous state	64
Tuberculosis	
Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V., Gusina V.I., Ptukhin A.O. Bedaquiline in the complex treatment of HIV-associated respiratory tuberculosis	75
Rational pharmacotherapy	
Salukhov V.V., Nikolaev A.V., Ivanov V.V., Zhurkin M.A., Chugunov A.A., Marchenko D.A. Multifaceted properties of erdocystein and its place in the treatment of respiratory tract diseases	82
Chikina S.Yu. Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches	90
Vakulenko O.Yu. Complex therapy recovered after infectious diseases	95
Demko I.V., Sobko E.A., Shestakova N.A., Kraposhina A.Yu. Personalized target therapy for severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis	100
Dissertant	
Chibisova S.S., Alsharjabi E., Zyuzin A.S., Markova T.G., Popadyuk V.I., Tavartkiladze G.A. Prevalence of hearing loss in schoolchildren: populational study and global estimates	107
COVID-19	
Cherniak A.V., Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Leshchinskaya O.V., Kalmanova E.N., Zykov K.A., Petrikov S.S. Functional and quantitative computed tomographic changes in the bronchopulmonary system in patients who have undergone COVID-19	113
Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. Correct treatment regimen and inhalation technique are the components of success in bronchial asthma in the era of COVID-19	122
Minakov A.A., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Zagorodnikov G.G., Voloshin N.I. Some features of the course of viral pneumonia in obesity	131
Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I. Postcovid syndrome, cardiovascular disorders	141
Sharipova M.M., Romanov A.O., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Gurevich K.G. Prospects for studying the role of some essential and toxic trace elements in the pathogenesis of COVID-19	147
Trukhan D.I. New coronavirus infection (COVID-19) and respiratory diseases / pathological conditions	154
Buchneva A.V., Chichkova N.V., Fominykh E.V., Krupochkina N.V., Fomin V.V. COVID-19 and lung damage in obese patients: results of a prospective study	162

Клинико-аллергологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области

Д.В. Киселева , <https://orcid.org/0000-0002-7847-5415>, darinakiseljova@mail.ru

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

В.В. Наумова, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

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

Резюме

Введение. Аллергический ринит, хронический риносинусит (с/без полипов) являются хроническими воспалительными заболеваниями носа и часто сопутствуют бронхиальной астме, усугубляя тяжесть ее течения.

Цель исследования. Определить фенотипы, спектр сенсibilизации и степень тяжести хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области.

Материалы и методы. Анализировался территориальный регистр взрослых пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (n = 85), получавших иммунобиологическую терапию в Свердловской области в октябре 2021 г. При диагностике хронических воспалительных заболеваний носа проводился осмотр оториноларинголога, компьютерная томография придаточных пазух носа, определялось абсолютное число эозинофилов крови, специфические IgE к ингаляционным аллергенам, в т. ч. методом Фадиатоп™, проводились кожные тесты, оценка тяжести назальных симптомов определялась с помощью опросника SNOT-22, ВАШ.

Результаты. Хронические воспалительные заболевания носа были зарегистрированы у 89,4% больных. Аллергический ринит встречался в 54,1% случаев (n = 46). В 54,3% (n = 25) преобладали пациенты со среднетяжелым течением, тяжелое течение наблюдалось в 28,3% случаев (n = 13). Аллергический ринит в 92,3% случаев (n = 36) сопутствовал аллергической астме и в 71,4% (n = 10) – смешанной. Чаще встречалась сенсibilизация к бытовым аллергенам, из сезонных – к пыльце деревьев. Фадиатоп™ был положительный у всех больных с аллергическим ринитом и отрицательный у пациентов с хроническим риносинуситом с/без полипов носа. Больные с хроническим риносинуситом встречались в 35,3% случаев (n = 30); полипы носа были у 23,5% (n = 20). Наиболее высокие показатели эозинофилии крови были у пациентов с сопутствующим хроническим риносинуситом с назальными полипами – 920 кл/мкл. Данный фенотип в 95% случаев сопутствовал неаллергической (эозинофильной) астме.

Выводы. Тяжелое течение бронхиальной астмы практически всегда сопровождается хроническими воспалительными заболеваниями носа. Фадиатоп™ показывает свою высокую информативность в определении фенотипа аллергического ринита.

Ключевые слова: риносинусит, аллергический ринит, тяжелая бронхиальная астма, SNOT-22, ВАШ

Для цитирования: Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Клинико-аллергологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области. *Медицинский совет.* 2022;16(18):11–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-11-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and allergological characteristics of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region

Darina V. Kiseleva , <https://orcid.org/0000-0002-7847-5415>, darinakiseljova@mail.ru

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

Veronika V. Naumova, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

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

Abstract

Introduction. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis (with/without polyps) are chronic inflammatory diseases of the nose and often accompany asthma, aggravating its severity.

Aim of the study. To determine the phenotypes, spectrum of sensitization and severity of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region.

Materials and methods. The territorial register of adult patients with severe bronchial asthma ($n = 85$) who received immunobiological therapy in the Sverdlovsk region in October 2021 was analyzed. When diagnosing chronic inflammatory diseases of the nose, an examination by an otorhinolaryngologist and computed tomography of the paranasal sinuses were performed; were determined: the absolute number of blood eosinophils, specific IgE to inhaled allergens, including the FadiatopTM method; skin tests were performed; assessment of the severity of nasal symptoms was determined using the SNOT-22, VAS.

Results. Chronic inflammatory diseases of the nose were reported in 89.4% of patients. Allergic rhinitis occurred in 54.1% of cases ($n = 46$). 54.3% ($n = 25$) were dominated by patients with a moderate course; severe course was observed in 28.3% of cases ($n = 13$). Allergic rhinitis in 92.3% of cases ($n = 36$) was accompanied by allergic asthma and in 71.4% ($n = 10$) – mixed. Sensitization to household allergens was more common, from seasonal allergens to tree pollen. Phadiatop was positive in all patients with allergic rhinitis and negative in patients with chronic rhinosinusitis with/without nasal polyps. Patients with chronic rhinosinusitis occurred in 35.3% of cases ($n=30$); nasal polyps were in 23.5% ($n = 20$). The highest rates of blood eosinophilia were in patients with concomitant chronic rhinosinusitis with nasal polyps – 920 cells/ μ L. This phenotype in 95% of cases was accompanied by non-allergic (eosinophilic) asthma.

Conclusion. Severe bronchial asthma is almost always accompanied by chronic inflammatory diseases of the nose. Phadiatop shows its high informativeness in determining the phenotype of allergic rhinitis.

Keywords: rhinosinusitis, allergic rhinitis, severe bronchial asthma, SNOT-22, VAS

For citation: Kiseleva D.V., Beltuykov E.K., Naumova V.V. Clinical and allergological characteristics of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-11-19>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) и хронический риносинусит (с носовыми полипами (ХРСПН) или без полипов (ХРБПН)) – наиболее распространенные хронические воспалительные заболевания носа (ХВЗН), встречающиеся у 30% и 10% населения Земли соответственно [1–3].

В РФ во взрослой популяции, согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2010–2011 гг., симптомы АР отмечали 18% респондентов, а частота встречаемости ХРСПН варьирует от 1,3–5,5% [4, 5]. Среди всех ХВЗН, исключая инфекционные, доля АР составляет до 50% [6]. Анализируя степень тяжести обращающихся на прием пациентов с АР, можно сказать, что на долю среднетяжелого и тяжелого персистирующего АР приходится 59% [7].

АР и ХРСПН могут сопутствовать бронхиальной астме (БА), особенно при тяжелом течении с частыми обострениями, требующими большого объема фармакотерапии и стационарного лечения. Данная закономерность, вероятно, обусловлена воспалением верхних дыхательных путей (ДП), которое поддерживает воспаление нижних ДП и наоборот¹ [1, 8]. По данным эпидемиологических исследований, среди больных ХРСПН бронхиальную астму диагностируют значительно чаще – в 45–76% случаев [9], чем у пациентов с АР, – в 15–38% случаев [10]. По данным

международных исследований, опирающихся на данные аллергологического обследования, от 50 до 90% пациентов с тяжелой астмой имеют повышенную чувствительность к ингаляционным аллергенам (клещам домашней пыли, аллергенам кошки, собаки и др.) [11–14]. Также в литературе подчеркивается различие между моносенсibilizацией и полисенсibilizацией пациентов, представляющих разные фенотипы IgE-ассоциированных заболеваний [15]. Так, полисенсibilизация связана с более ранним началом аллергии и более серьезными симптомами по сравнению с моносенсibilизацией. Кроме того, мультиморбидный фенотип полисенсibilизации, по-видимому, встречается в разном возрасте и в различных аллергенных средах и может быть связан со специфическими механизмами заболевания [16].

Также необходимо отметить, что АР и ХРСПН характеризуются значительным социально-экономическим бременем и значительно ухудшают качество жизни пациентов [3, 17, 18].

Таким образом, проблема ХВЗН требует большего внимания и изучения со стороны специалистов. Хотя связь между астмой и ХВЗН общеизвестна, имеется мало опубликованных данных о фактическом распределении фенотипов ХВЗН, в частности, у пациентов с ТБА.

Цель исследования: определить фенотипы, спектр сенсibilизации и степень тяжести хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), получающих иммунобиологическую терапию (ИБТ) в Свердловской области.

¹ Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-_wms.pdf.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021 г. анализировался регистр пациентов с ТБА старше 18 лет, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области². Создание и ведение регистра больных ТБА было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. При включении в регистр все пациенты подписывали информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях. При включении пациентов в регистр диагноз тяжелой бронхиальной астмы верифицировался соответственно критериям ATS/ERS от 2014 г. [19] с дальнейшими поправками³. Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации.

Дизайн исследования: открытое обсервационное нерандомизированное исследование структуры ХВЗН на базе территориального регистра взрослых пациентов (18 лет и старше) с ТБА и сопутствующими ХВЗН.

Для фенотипирования астмы применялись: сбор аллергоанамнеза, кожные пробы с аллергенами, определение специфических IgE, общего IgE и уровня эозинофилов в периферической крови, также проводился тест на определение специфических IgE к ингаляционным аллергенам Phadiatop™ ImmunoCAP (далее Фадиатоп™).

Атопический фенотип ТБА определялся у пациентов при сочетании положительного аллергоанамнеза и положительных кожных проб, или положительного аллергоанамнеза и хотя бы одного положительного клинически значимого специфического IgE, или положительного аллергоанамнеза и положительного результата Фадиатоп™.

Эозинофильный фенотип ТБА определялся при отрицательном аллергоанамнезе, отрицательных кожных тестах, отрицательных специфических IgE и тесте Фадиатоп™, уровне эозинофилов крови более 150 кл/мкл. Смешанный фенотип ТБА устанавливался при наличии у пациентов аллергического компонента и неаллергического компонента заболевания (поздний дебют астмы, наличие ХРСПН +/- гиперчувствительность к аспирину).

Диагноз «АР» устанавливался на основании данных клинического и аллергологического обследования в соответствии с клиническими рекомендациями по АР, утвержденными в 2020 г. [10].

Диагноз «ХРСПН» и «ХРБПН» устанавливался на основании клинических данных, включая осмотр оториноларинголога и КТ придаточных пазух носа.

На момент анализа регистр включал 85 пациентов с ТБА, получающих таргетную терапию омализумабом (n = 42), дупилумабом (n = 14), меполизумабом (n = 15), бенрализумабом (n = 8), реслизумабом (n = 6). Анализ проводился в группах пациентов с ТБА, у которых астма сочеталась с АР, с ХРСПН, с ХРБПН и с комбинацией «АР+ХРСПН» и «АР+ХРБПН».

Пациенты, которые начали получать терапию задолго до планируемого исследования и при этом не заполняли опросники SNOT-22 и ВАШ и не имели анализа крови на эозинофилы, общий IgE, исключались из того или иного блока данного исследования.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (разработчик – 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%-ного 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.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основная часть больных ТБА в регистре – женщины (n = 73), что в 6 раз превысило количество мужчин (n = 12). Преобладание женщин наблюдается по всем фенотипам ХВЗН. Средний возраст больных $50,0 \pm 12,1$ (Q1–Q3: 47,4–52,6) года (от 18 до 68 лет). В структуре назальной патологии у пациентов с ТБА преобладал АР – 36,5% (n = 31). ХРСПН был выявлен у 23,5% (n = 20), комбинация «АР + ХРСПН» – у 16,5% (n = 14), «АР + ХРБПН» – у 1,2% (n = 1), ХРБПН – у 11,8% (n = 10). Таким образом, воспалительные заболевания носа были зарегистрированы у 89,4% пациентов регистра (n = 76) (табл. 1).

Среди всех пациентов с АР (n = 46) выявлено преобладание среднетяжелого течения АР в 54,3% случаев (n = 25). Легкое и тяжелое течение АР составило 17,4% и 28,3% соответственно (n = 8 и n = 14) (табл. 2). При среднетяжелом и тяжелом АР частота комбинации с ХРСПН составила 32% (8 пациентов из 25) и 38,5% (5 пациентов из 13) соответственно. При легком АР комбинация с ХРСПН выявлена у одного пациента из восьми (12,5%). Персистирующее течение АР встречалось в 73,9% (n = 34) случаев и преобладало над интермиттирующим течением ринита – 26,1% (n = 12). При анализе пациентов с АР по степени тяжести и характеру течения

² <https://docs.cntd.ru/document/561508478>.

³ Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final_wms.pdf.

● **Таблица 1.** Половозрастная характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующей назальной патологией в регистре Свердловской области

● **Table 1.** Gender and age characteristics of patients with severe bronchial asthma and concomitant nasal pathology in the register of the Sverdlovsk region

Показатели	Всего в регистре пациентов ТБА и ХВЗН, n = 85	АР, n = 31	ХРсПН, n = 20	АР + ХРсПН, n = 14	ХРбПН, n = 10	АР + ХРбПН, n = 1
Женщины, n (%)	73 (85,9)	28 (90,3)	17 (85,0)	12 (85,7)	9 (90)	1(100)
Мужчины, n (%)	12 (14,1)	3 (9,7)	3 (15,0)	2 (14,3)	1 (10)	0 (0)
Средний возраст, М ± SD/ Me (Q1–Q3)	50,0 ± 12,1 (47,4–52,6)	44,0 (36,0–51,0)	59,5 (53,8–64,2)	47,0 (41,5–57,2)	53,0 ± 7,5 (47,6–58,4)	65 (65,0–65,0)

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов с аллергическим ринитом (n = 46)

● **Table 2.** Characteristics of patients with allergic rhinitis (n = 46)

Классификация	Категории	Фенотип			p
		АР, n = 31 (67,4%)	АР + ХРбПН, n = 1 (2,1%)	АР + ХРсПН, n = 14 (30,5%)	
В зависимости от этиологического фактора	круглогодичный	24 (77,4)	1 (100,0)	8 (57,1)	0,308
	сезонный	7 (22,6)	0 (0,0)	6 (42,9)	
По характеру течения	интермиттирующий	7 (22,6)	1 (100,0)	4 (28,6)	0,215
	персистирующий	24 (77,4)	0 (0,0)	10 (71,4)	
По степени тяжести	легкая	7 (22,6)	0 (0,0)	1 (7,1)	0,632
	средняя	16 (51,6)	1 (100,0)	8 (57,1)	
	тяжелая	8 (25,8)	0 (0,0)	5 (35,7)	

нами были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$): у пациентов с интермиттирующим АР чаще отмечались симптомы, соответствующие легкой степени тяжести (66,7%); среднетяжелое и тяжелое течение было характерно для пациентов с персистирующим течением АР (рис. 1).

При анализе степени тяжести АР у пациентов с ТБА по опросникам SNOT-22 и ВАШ определялись статистически значимые различия ($p < 0,001$ и $p < 0,014$ соответственно, используемый метод – U-критерий Манна – Уитни): при легком течении АР ($n = 5$) среднее значение SNOT-22 – $25,00 \pm 17,85$ балла (95% ДИ 2,84–47,16), ВАШ – $4,40 \pm 3,51$ балла (95% ДИ 0,05–8,75); при среднетяжелом течении ($n = 20$): SNOT-22 – $36,90 \pm 17,47$ балла (95% ДИ 28,72–45,08), ВАШ – $6,00 \pm 2,43$ балла (95% ДИ 4,86–7,14); при тяжелом течении ($n = 11$): SNOT-22 – $66,64 \pm 17,04$ балла (55,19–78,09), ВАШ – $8,09 \pm 1,58$ балла (95% ДИ 7,03–9,15) (рис. 2, 3).

Был проведен анализ показателей SNOT-22 и ВАШ в зависимости от фенотипа ХВЗН.

При сопоставлении SNOT-22 в зависимости от фенотипа ХВЗН нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,355$) (используемый метод – t-критерий Стьюдента) (табл. 3).

При сопоставлении ВАШ в зависимости от фенотипа ХВЗН нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,812$) (используемый метод – U-критерий Манна – Уитни) (табл. 4).

● **Рисунок 1.** Классификация аллергического ринита по степени тяжести и характеру течения

● **Figure 1.** Classification of allergic rhinitis according to the severity and nature of the course

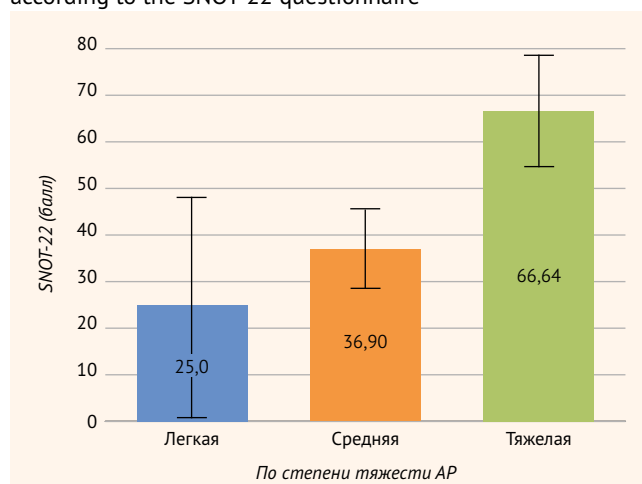


При анализе распределения пациентов по фенотипам ТБА с учетом фенотипа ХВЗН (табл. 4) оказалось, что в группе больных аллергической ТБА (I45.0, $n = 39$) у 27 пациентов был АР и у 9 пациентов – АР + ХРсПН, т. е. у 33 пациентов (84,6%) был АР (рис. 4).

В группе больных с неаллергической ТБА (I45.1, $n = 32$) у 19 пациентов определялся ХРсПН и у 7 – ХРбПН, т. е. у 26 пациентов (81,25%) был ХРС с полипами или без. При этом отсутствовали пациенты с АР.

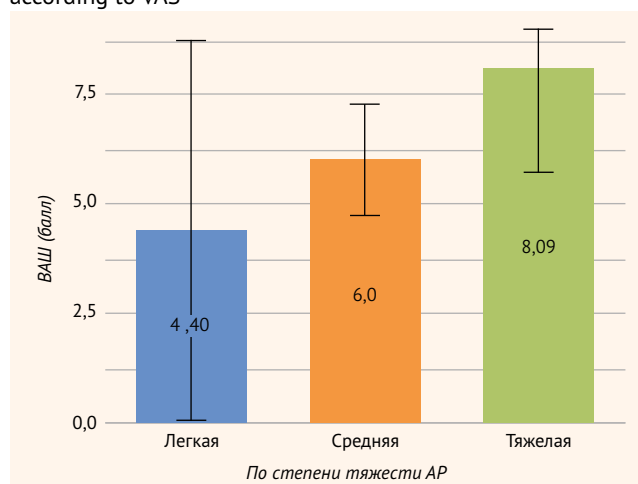
● **Рисунок 2.** Оценка степени тяжести аллергического ринита по опроснику SNOT-22

● **Figure 2.** Assessment of the severity of allergic rhinitis according to the SNOT-22 questionnaire



● **Рисунок 3.** Оценка степени тяжести аллергического ринита по ВАШ

● **Figure 3.** Assessment of the severity of allergic rhinitis according to VAS



● **Таблица 3.** Анализ результатов по опроснику SNOT-22 в зависимости от фенотипа ХВЗН

● **Table 3.** Analysis of the results of the SNOT-22 questionnaire depending on the phenotype of chronic inflammatory diseases of the nose

Фенотип ХВЗН	SNOT-22 (балл)			p
	M ± SD	95% ДИ	n	
АР	41,79 ± 20,58	33,10–50,48	24	АР – АР + ХРсПН / ХРбПН = 0,355 АР + ХРсПН / ХРбПН – ХРсПН / ХРбПН = 0,408 АР – ХРсПН / ХРбПН = 0,794
АР + ХРсПН / ХРбПН	49,42 ± 27,33	32,05–66,78	12	
ХРсПН / ХРбПН	43,21 ± 18,56	36,02–50,41	28	

● **Таблица 4.** Анализ результатов по ВАШ в зависимости от фенотипа ХВЗН

● **Table 4.** Analysis of VAS results depending on the phenotype of chronic inflammatory diseases of the nose

Фенотип ХВЗН	ВАШ (балл)			p
	Me	Q1–Q3	n	
АР	7,00	4,75–8,00	24	АР – АР + ХРсПН / ХРбПН = 0,812 АР + ХРсПН / ХРбПН – ХРсПН / ХРбПН = 0,377 АР – ХРсПН / ХРбПН = 0,466
АР + ХРсПН / ХРбПН	6,00	5,00–9,00	12	
ХРсПН / ХРбПН	5,00	5,00–8,00	28	

В группе больных смешанной (аллергическая и неаллергическая) БА (n = 14) АР встречался у 4 пациентов, и ХРС +/- полипы – у 4 пациентов (табл. 5).

Таким образом, для АР характерно сочетание с аллергической БА, а для ХРС +/- полипы – сочетание с неаллергической БА. При смешанной ТБА с одинаковой частотой встречаются АР и ХРС +/- полипы.

При оценке значений Фадиатоп™-теста в зависимости от фенотипа ХВЗН, у больных с ХРсПН (n = 14) и с ХРбПН (n = 6) и у пациентов без ХВЗН (n = 7) Фадиатоп™ был отрицательный, а у пациентов с АР, АР + ХРсПН, АР + ХРбПН Фадиатоп™ был выше референсных значений (табл. 6).

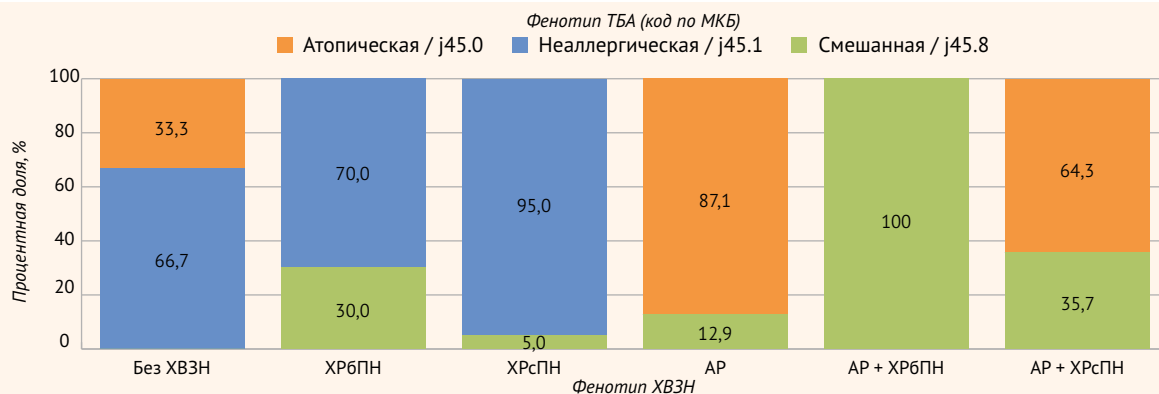
При анализе профиля сенсibilизации у пациентов с АР (кожные тесты +/- специфические IgE крови) выявлено преобладание сенсibilизации к бытовым (домашняя пыль, клещи домашней пыли) аллергенам и эпидермальным аллергенам (кошка и собака). У пациентов с АР +

ХРсПН частота сенсibilизации к эпидермальным аллергенам была ниже, чем в группе АР, при этом также преобладала сенсibilизация к бытовым аллергенам. У пациентов с АР + ХРсПН сенсibilизация к деревьям была сопоставима с таковой у пациентов с изолированным АР, но преобладала сенсibilизация к луговым травам (рис. 6). Полисенсibilизированными в группе пациентов с АР были 96,4% (n = 27) пациентов, в группе АР + ХРбПН + АР + ХРсПН – 85,7% (n = 12). Профиль сенсibilизации в разных группах не отличался, чаще встречалось сочетание бытовой и эпидермальной сенсibilизации.

При оценке уровня эозинофилов между различными фенотипами были получены статистически значимые различия в группах сравнения АР/ХРсПН: АР – 337 кл/мкл (Q1–Q3: 172,50–614,75), ХРсПН – 920 кл/мкл (Q1–Q3: 477,50–1130,00) и АР/ХРсПН + ХРбПН: АР – 337 кл/мкл (Q1–Q3: 172,50–614,75), в группе ХРсПН + ХРбПН:

● **Рисунок 4.** Анализ фенотипа тяжелой бронхиальной астмы (код по МКБ) в зависимости от фенотипа хронических воспалительных заболеваний носа

● **Figure 4.** Analysis of the phenotype of severe bronchial asthma (ICD code) depending on the phenotype of chronic inflammatory diseases of the nose



● **Таблица 5.** Структура ХВЗН в зависимости от фенотипа ТБА

● **Table 5.** Structure of chronic inflammatory diseases of the nose depending on the phenotype of severe bronchial asthma

Фенотипы ТБА (код МКБ-10), кол-во в регистре	ХВЗН, n = 76				
	АР, n (40,8%)	АР + ХРБПН, n (1,3%)	АР + ХРСПН, n (18,4%)	ХРСПН, n (26,3%)	ХРБПН, n (13,2%)
J45.0, n = 39	27 (69,2)	0	9 (23,1)	0	0
J45.1, n = 32	0	0	0	19 (59,4)	7 (21,9)
J45.8, n = 14	4 (28,6)	1 (7,1)	5 (35,7)	1 (7,1)	3 (21,4)

776 кл/мкл (Q1–Q3: 414,00– 1120,00) (рис. 6). Таким образом, для групп с ХРСПН + ХРБПН и ХРСПН была характерна значительно более выраженная эозинофилия.

При анализе данных уровня общего IgE у пациентов с ХВЗН нами был получен статистически значимый более высокий уровень общего IgE ($p = 0,022$) у пациентов с АР: 243 МЕ/мл (Q1– Q3: 94,00–613,00) по сравнению с больными ХРБПН + ХРСПН: 84,1 МЕ/мл (Q1–Q3: 29,86–400,00) (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании ХВЗН встречались у 89,4% пациентов с ТБА, в исследованиях зарубежных авторов, оценивающих сопутствующую патологию у пациентов с ТБА, – в 70–74% случаев [20, 21], что можно объяснить небольшим числом пациентов с гормонозависимой астмой в нашем исследовании ($n = 10$) и значительным числом таких больных по данным коллег (а, как известно, системные ГКС способны нивелировать симптомы ХВЗН). У пациентов с атопической ТБА в 84,6% встречался АР, что было сопоставимо с полученными данными зарубежных коллег – 80% [22]. В нашем исследовании среди пациентов с АР чаще отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение (89,4%), что объясняется сопутствующей ТБА; в зарубежных работах у пациентов с АР на приеме врача-аллерголога этот показатель был равен 76% [7], при этом тяжесть БА не учитывалась.

По данным В. Leynaert et al. 2004 г., установлено, что сенсibilизация к деревьям и клещам домашней пыли

● **Таблица 6.** Характеристика Фадиатоп™ в зависимости от фенотипа ХВЗН

● **Table 6.** Characteristics of Phadiatop depending on the phenotype of chronic inflammatory diseases of the nose

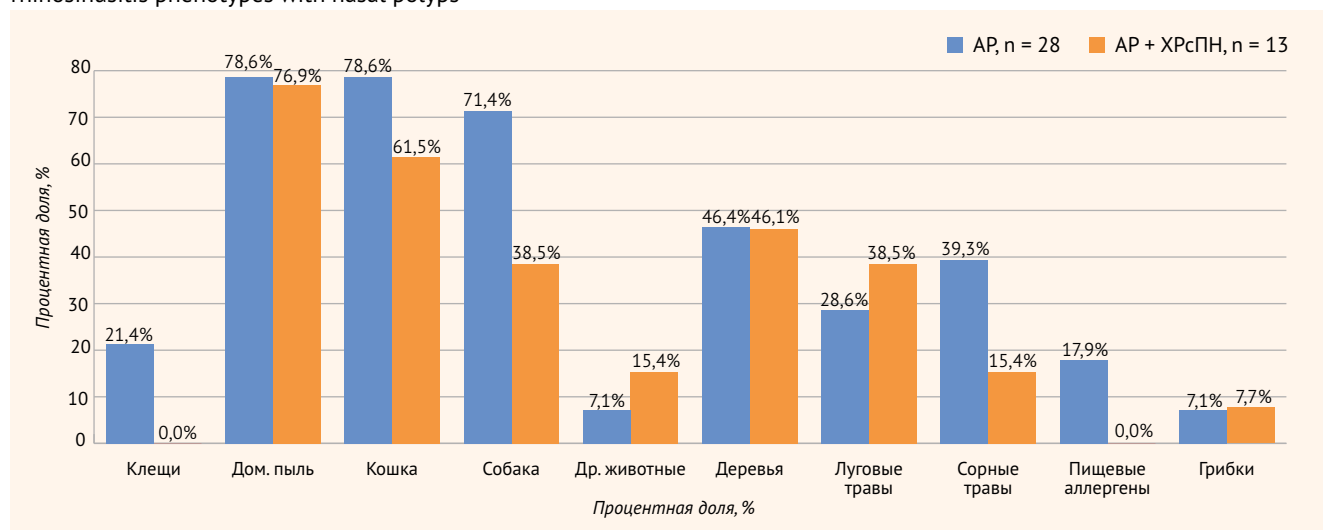
Фенотип ХВЗН	Фадиатоп™ (PAU/l)	
	Me	Q1–Q3
без ХВЗН, n = 7	0,10	0,04–0,22
ХРБПН, n = 6	0,04	0,01–0,09
ХРСПН, n = 14	0,17	0,08–0,58
АР, n = 21	5,8	3,27–34,7
АР + ХРБПН, n = 1	0,89	0,89–0,89
АР + ХРСПН, n = 10	7,45	5,25–11,12

ассоциирована с выраженной гиперреактивностью дыхательных путей [23]. Так и в нашем исследовании большинство пациентов были полисенсibilизированы, а основными аллергенами являлись пыльца деревьев и бытовые аллергены (клещи домашней пыли). В группе больных с неаллергической ТБА (J45.1, $n = 32$) отсутствовали пациенты с АР, в то время как у 26 пациентов (81,3%) определялся ХРС с/без полипов носа, что может быть важным маркером неаллергической ТБА.

Учитывая высокий уровень теста Фадиатоп™ у пациентов с АР – 5,34 PAU/l и в группе АР + ХРСПН – 7,45 PAU/l, а также отрицательные результаты теста у пациентов без АР, можно сделать вывод о том, что Фадиатоп™ может быть использован для отбора пациентов с ХВЗН на ИБТ. На сегодняшний день из всех препаратов таргетной тера-

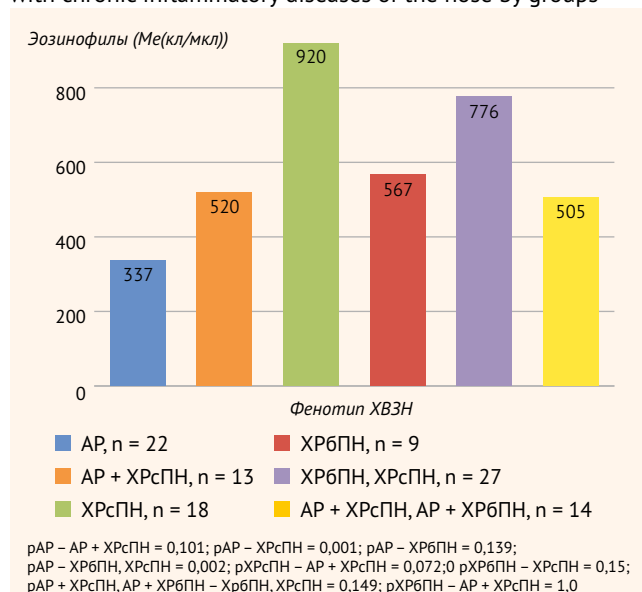
● **Рисунок 5.** Структура сенсibilизации у пациентов с аллергическим ринитом и сочетанием фенотипов аллергического ринита и хронического риносинусита с полипами носа

● **Figure 5.** Structure of sensitization in patients with allergic rhinitis and a combination of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis phenotypes with nasal polyps



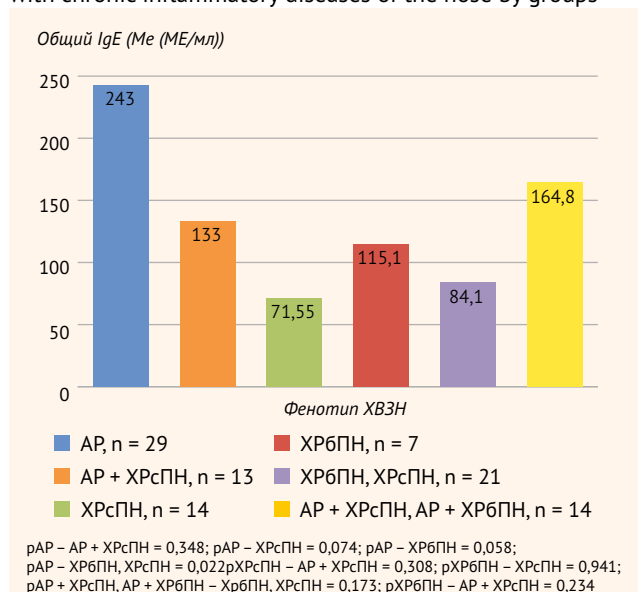
● **Рисунок 6.** Уровень эозинофилии (Ме (кл/мкл)) у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа по группам

● **Figure 6.** The level of eosinophilia (Me (c/μl)) in patients with chronic inflammatory diseases of the nose by groups



● **Рисунок 7.** Уровень общего IgE (Ме (МЕ/мл)) у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа по группам

● **Figure 7.** Level of total IgE (Me (IU/ml)) in patients with chronic inflammatory diseases of the nose by groups



пии только омализумаб имеет показание к применению «лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита» и включен в клинические рекомендации по терапии аллергического ринита. В России омализумаб представлен под двумя торговыми наименованиями: Ксолар (Новартис Фарма АГ) и Генолар (АО «ГЕНЕРИУМ»).

Средний показатель эозинофилов крови у пациентов с ТБА в сочетании с АР составил 337 кл/мкл, при сочетании с ХРСПН – 920 кл/мкл. В работах зарубежных авторов среднее значение уровня эозинофилов у пациентов с ТБА составило 296 кл/мкл [22]; данных оценки уровня эозинофилов в зависимости от фенотипа ХВЗН в сочетании с ТБА

найти не удалось. Среднее значение уровня общего IgE у пациентов с ТБА, представленное в литературе, – 470,3 кЕд/л [21]. В нашем исследовании у пациентов с ТБА и сопутствующим АР уровень общего IgE составил 243 МЕ/мл, а у пациентов с ТБА и сопутствующим ХРСПН + ХРБПН этот показатель был значимо ниже и составили 83,1 МЕ/мл.

При оценке баллов по опросникам SNOT-22 и ВАШ мы не подтвердили свою гипотезу о более выраженном влиянии симптомов ХРСПН на качество жизни пациентов с ТБА по сравнению с АР и ТБА, не получив значимых различий в этих группах.

Что касается ограничений данного исследования, то к ним можно отнести исключение части пациентов при анализе тех или иных показателей в силу отсутствия необходимых обследований или вследствие отсутствия заполненных опросников, что может влиять на результат проведенного анализа.

ВЫВОДЫ

Данное исследование – это впервые проведенный анализ сопутствующей назальной патологии у пациентов с ТБА, отобранных на таргетную терапию в Свердловской области, которое дает клинко-аллергологическую характеристику ХВЗН у пациентов с ТБА, получающих иммунобиологическую терапию, и подтверждает взаимное влияние ХВЗН и БА в сторону утяжеления течения, ухудшения качества жизни пациентов с данными заболеваниями и представляет информацию из реальной клинической

практики об особенностях сочетания отдельных фенотипов ХВЗН и ТБА. Высокий уровень теста Фадиатоп™ у пациентов с АР и отрицательные результаты теста у пациентов без АР позволяют рекомендовать применение теста Фадиатоп™ для фенотипирования ХВЗН при отборе пациентов на таргетную терапию. Учитывая отсутствие в группе пациентов с неаллергической ТБА пациентов с АР, и в то же время наличие в 81,3% случаев пациентов с ХРС с/без полипов, можно рассматривать данный признак как маркер неаллергической ТБА.

Разработанный нами территориальный регистр больных ТБА позволяет мониторировать не только течение ТБА на фоне таргетной терапии, но и оценивать эффективность иммунобиологической терапии сопутствующих ХВЗН с применением опросников ВАШ и SNOT-22. 

Поступила / Received 05.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2022

Принята в печать / Accepted 05.08.2022

Список литературы / References

- Licari A., Castagnoli R., Denicò C.F., Rossini L., Marseglia A., Marseglia G.L. The Nose and the Lung: United Airway Disease? *Front Pediatr.* 2017;5:44. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00044>.
- Katlaris C.H., Lee B.W., Potter P.C., Maspero J.F., Cingi C., Lopatin A. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):186–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x>.
- DeConde A.S., Soler Z.M. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(2):134–139. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4297>.
- Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
- Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпищенко С.А., Ким И.А., Курбачева О.М. и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE-терапии. *Российская оториноларингология.* 2020;(3):88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
- Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Karneeva O.V., Karpishchenko S.A., Kim I.A., Kurbacheva O.M., et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2020;(3):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
- Zacharasiewicz A., Douwes J., Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? *J Clin Epidemiol.* 2003;56(4):385–390. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(03\)00043-X](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(03)00043-X).
- Rugina M., Pribil C., Hasnaoui A.E., Chanal I., Rugina M., Pribil C. et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis : DREAMS study group. *Clin Exp Allergy.* 2005;(1):728–732. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02274.x>.
- Licari A., Castagnoli R., Tosca M.A., Marseglia G., Licari A., Castagnoli R. et al. Personalized therapies for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2019;4(5):275–281. <https://doi.org/10.1080/23808993.2019.1681896>.
- Чичикова Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе. *РМЖ.* 2015;(18):1132–1136. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Bronhial'naya_astma_i_zabolevaniya_polosti_nosa_i_okolonosovykh_pazuh_edinstvo_patologicheskikh_processov_dykhatelynoy_sisteme/.
- Chichikova N.V. Bronchial asthma and diseases of the nose and paranasal sinuses: the unity of pathological processes in the respiratory system. *RMJ.* 2015;(18):1132–1136. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Bronhial'naya_astma_i_zabolevaniya_polosti_nosa_i_okolonosovykh_pazuh_edinstvo_patologicheskikh_processov_dykhatelynoy_sisteme/.
- 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. 87 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
- Astafyeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daikhes N.A., Zhestkov A.V., Ilyina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical recommendations.* Moscow; 2020. 87 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
- The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470–477. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00261903>.
- Dolan C.M., Fraher K.E., Bleecker E.R., Borish L., Chipps B., Hayden M.L. et al. Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: A large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(1):32–39. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61707-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61707-3).
- Moore W.C., Bleecker E.R., Curran-Everett D., Erzurum S.C., Ameredes B.T., Bacharier L. et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639>.
- Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R., Calhoun W.J., Castro M., Comhair S.A.A. et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):356–362. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1317PP>.
- Bousquet J., Anto J.M., Wickman M., Keil T., Valenta R., Haahtela T. et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2015;70(9):1062–1078. <https://doi.org/10.1111/all.12637>.
- Siroux V., Ballardini N., Soler M., Lupinek C., Boudier A., Pin I. et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. *Allergy.* 2018;73(7):1447–1458. <https://doi.org/10.1111/all.13410>.
- Blaiss M.S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(1):43–52.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
- Bhattacharyya N., Villeneuve S., Joish V.N., Amand C., Mannent L., Amin N. et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope.* 2019;129(9):1969–1975. <https://doi.org/10.1002/lary.27852>.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- Heffler E., Blasi F., Latorre M., Menzella F., Paggiaro P., Pelaia G. et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1462–1468. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.016>.
- Bresciani M., Paradis L., Roches D., Vachier I., Godard P., Bousquet J. et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):73–80. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111593>.
- Boulet L., Boulay M.E. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(3):377–393. <https://doi.org/10.1586/ers.11.34>.
- Leynaert B., Neukirch C., Kony S., Guénégou A., Bousquet J., Aubier M. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):86–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.010>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Киселева Д.В., Бельтюков Е.К.

Написание текста – Киселева Д.В., Наумова В.В.

Сбор и обработка материала – Киселева Д.В., Наумова В.В.

Обзор литературы – Киселева Д.В.

Редактирование – Бельтюков Е.К., Наумова В.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Darina V. Kiseleva, Evgeny K. Beltyukov

Text development – Darina V. Kiseleva, Veronika V. Naumova

Collection and processing of material – Darina V. Kiseleva, Veronika V. Naumova

Literature review – Darina V. Kiseleva

Editing – Evgeny K. Beltyukov, Veronika V. Naumova

Информация об авторах:

Киселева Дарина Викторовна, ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; SPIN-код: 9446-7866; darinakiseljova@mail.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; SPIN-код: 6987-1057; asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; SPIN-код: 8210-6478; nika.naumova@gmail.com

Information about the authors:

Darina V. Kiseleva, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; darinakiseljova@mail.ru

Evgeny K. Beltyukov, 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

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

Новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы

А.Ю. Крапошина^{1,2✉}, angelina-maria@inbox.ru, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, А.Б. Кацер¹, О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹, С.В. Чубарова¹

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

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

Резюме

В обзоре приведены современные данные о новых возможностях терапии тяжелой бронхиальной астмы (БА). Распространенность тяжелой астмы составляет от 3 до 10%, но именно для лечения данной группы пациентов расходуется более 80% средств, выделяемых на лечение заболевания в целом. Пациенты с тяжелой БА составляют особую категорию, так как традиционная терапия, эффективная у большинства больных БА, не позволяет контролировать заболевание. Гетерогенность и многоликость заболевания диктуют необходимость разработки персонализированного подхода, который невозможен без значительных финансовых и кадровых вложений. Понимание патогенетических путей, лежащих в основе развития воспаления при астме, явилось толчком к разработке таргетной терапии. Было разработано и одобрено пять генно-инженерных иммунобиологических препаратов для пациентов с тяжелой аллергической и (или) эозинофильной БА. Выбор правильного лекарства должен зависеть от правильного диагноза тяжелой астмы, понимания эндотипа пациента и учета специфических для него факторов. Стоит отметить, что все одобренные биопрепараты и большинство находящихся в настоящее время в разработке сосредоточены на Т2-иммунном ответе. Безусловно, существует огромный пул пациентов, у которых регистрируется другой тип воспаления. И поэтому, несмотря на быстрое развитие знаний в области таргетной терапии БА, необходимы дальнейшая расшифровка и углубление знаний о патофизиологических механизмах, в частности не Т2-воспаления, а также анализ опыта применения существующих препаратов для четкого понимания показаний и оценки эффективности и безопасности существующих методов лечения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, патогенез астмы, таргетная терапия, генно-инженерная биологическая терапия, маркеры Т2-эндотипа, эозинофильное воспаление

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Чубарова С.В. Новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2022;16(18):20–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-20-28>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New options for severe asthma

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2✉}, angelina-maria@inbox.ru, Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Anna B. Katser¹, Olga V. Kazmerchuk¹, Yuriy I. Abramov¹, Svetlana V. Chubarova¹

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

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

Abstract

The review provides current data on new options for the treatment of severe bronchial asthma. The prevalence of severe asthma ranges from 3% to 10%, but it is for the treatment of this group of patients that more than 80% of the funds allocated for the treatment of the disease as a whole are spent. Patients with severe bronchial asthma make up a special category, since traditional therapy, effective in most patients with bronchial asthma, does not allow controlling the disease. Heterogeneity and multivariate disease dictate the need to develop a personalized approach, which is impossible without significant financial and personnel investments. Understanding the pathogenetic pathways underlying the development of inflammation in asthma was the impetus for the development of targeted therapies. Five genetically engineered immunobiological drugs have been developed and approved for patients with severe allergic and/or eosinophilic bronchial asthma. The choice of the right medication should depend on the correct diagnosis of severe asthma, understanding the patient's endotype, and accounting for patient-specific factors. It is worth noting that all approved biologics and most biologics currently in development focus on T2-immune response. To be sure, there is a huge pool of patients who register a different type of inflammation. And therefore, despite the rapid development of knowledge in the field of targeted therapy of bronchial asthma, further decoding and deepening of knowledge about the pathophysiological mechanisms, in particular non-T2 inflammation, as well as an analysis of the experience of using existing drugs to clearly understand the indications, as well as to assess the effectiveness and safety of existing treatments.

Keywords: severe bronchial asthma, asthma pathogenesis, targeted therapy, genetically engineered biological therapy, T2 endotype markers, eosinophilic inflammation

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Известно, что более 300 млн чел. по всему миру страдают БА [1]. К сожалению, современные исследования показывают, что даже регулярное длительное применение базисной противовоспалительной терапии обеспечивает достижение контроля только у половины пациентов [2]. За последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости, что повышает социальную значимость БА [3]. В связи с этим ее адекватная терапия становится крайне важным вопросом с точки зрения общественного здоровья, социального благополучия и качества жизни больных, что приобретает особое значение в случае тяжелого течения БА. Гетерогенность и многоликость заболевания диктуют необходимость разработки персонализированного подхода, который невозможен без значительных финансовых и кадровых вложений. По данным различных авторов, распространенность тяжелой БА составляет от 3 до 10%, однако именно для лечения данной группы пациентов расходуется более 80% средств, выделяемых на лечение БА в целом [4]. Учитывая все вышесказанное, становится очевидным, что определение фенотипов и эндотипов БА в клинической практике, а также изучение и определение точных биомаркеров, воздействие на которые потенциально будет улучшать течение заболевания, представляют важнейшие задачи современной медицины [5–7].

Хорошо известно, что БА является заболеванием, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс с эпизодами обострений, клиническим проявлением которых является усиление симптомов болезни [8]. Около половины случаев смерти от обострения БА можно было бы предотвратить, следуя установленным стратегиям лечения.

ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Неоднородность клинических проявлений БА находит свое отражение в выделении фенотипов заболевания [9]. Фенотип представляет собой набор клинико-функциональных и лабораторных характеристик, обусловленных взаимодействием генетических факторов и окружающей среды [10].

Традиционное фенотипирование БА классифицирует пациентов по следующим клиническим особенностям:

- триггерные факторы (аллергены, физическая нагрузка, перенесенные инфекции);
- возраст дебюта;
- сопутствующие заболевания (патологии верхних дыхательных путей, ожирение);

- ответ на лечение;
- зависимость от приема системных глюкокортикостероидов (СГКС) [11].

Совсем недавно в ходе проведения масштабных исследований тяжелой астмы, таких как SARP [12], «Эндотипирование заболеваний дыхательных путей для персонализированной терапии» (ADEPT) [13] и U-BIOPRED [14], были применены алгоритмы кластеризации, включающие ряд клинических переменных: показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), опросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire – ACQ), атопического статуса и эозинофилии крови. В зависимости от устойчивого сочетания признаков пациенты были разделены на большие группы, что позволило идентифицировать 5 следующих фенотипов БА:

- аллергическая;
- неаллергическая;
- с поздним дебютом;
- с фиксированной обструкцией дыхательных путей;
- у людей с ожирением [11].

Эндотип астмы характеризуется наличием особого патофизиологического паттерна, обнаружение которого возможно с помощью определения специфических маркеров: уровень общего IgE, количество эозинофилов в индуцированной мокроте и оксид азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе. Молекулы, ответственные за развитие того или иного механизма заболевания, потенциально могут стать мишенью для патогенетической терапии [15].

Существует два основных эндотипа БА: с высоким и низким уровнем Т2-воспаления [16]. Как врожденный, так и адаптивный иммунитет играет важную роль в иммунологических механизмах астмы. У ряда пациентов с БА наблюдается дисбаланс в системе Т-лимфоцитов, который характеризуется преобладанием ответа Т-хелперных клеток 2 (Th2) над ответом Т-хелперов 1 (Th1). Т2-высокий эндотип часто связан с эозинофильным воспалением как при аллергической, так и при неаллергической БА [17].

Астма с высоким уровнем Т2-воспаления обычно представлена эозинофильным воспалением, которое может быть инициировано при помощи аларминов, таких как интерлейкин (IL) 25, IL-33 и стромальный тимический лимфопоэтин (TSLP). Алармины секретируются после активации бронхиального эпителия аллергенами, микроорганизмами или поллютантами. Известно, что на эпителии, выстилающем дыхательные пути, регистрируются Toll- и NOD-подобные рецепторы, способные распознавать консервативные молекулярные составляющие патогенов и сообщать об экзогенной опасности, вызывая каскад иммунных реакций. Ключевой реакцией взаимодействия патогенов с Toll-/NOD-рецепторами является активация секреции различных эффекторных молекул,

в том числе TSLP, IL-25 и IL-33, которые выступают в качестве соединяющих конструкций между врожденным и адаптивным иммунитетом [18, 19]. Исследования последних лет показывают, что скоординированная активность и перекрестная регуляция между TSLP, IL-25 и IL-33 выступают решающим событием для развития T2-иммунного ответа при БА [20].

При формировании аллергического ответа антиген, поступая в организм, поглощается антиген-представляющими клетками (АПК) – главным образом дендритными, чья роль заключается в анализе аминокислотных последовательностей антигена (АГ) и представления их CD⁴⁺ лимфоцитам. Последние могут поляризоваться на различные типы Т-клеток, каждому из которых присущ свой цитокиновый профиль. В рамках реализации аллергического типа воспаления ключевую роль играют Т-хелперы 2-го типа, продуцирующие IL-4, -5, -9, -13 [21, 22].

Цитокины 2-го типа активно привлекают эозинофилы, тучные клетки и базофилы в дыхательные пути, напрямую индуцируют синтез IgE и вносят свой вклад в осуществление таких патогенетических механизмов, как гиперсекреция слизи, субэпителиальный фиброз, что в конечном счете будет способствовать ремоделированию бронхов [23].

IL-4 и IL-13 в совокупности играют решающую роль в развитии аллергического паттерна [24, 25]. Важно отметить, что оба цитокина стимулируют переключение синтеза классов иммуноглобулинов на изотип IgE. Комплекс АГ и IgE, связанный с FcεR1-рецепторами, активирует передачу сигналов и ускоряет выброс провоспалительных цитокинов и медиаторов: гистамина, лейкотриенов, простагландинов [26, 27]. IL-13 к тому же способствует гиперплазии бокаловидных клеток и повышенной секреции слизи.

Также ключевым в каскаде реакций является IL-5: в перечень его функций входят активация и рекрутинг эозинофилов в костном мозге, что приводит к их активации и в дальнейшем к миграции клеток в ткани, а также выбросу IL-4 и IL-13, которые форсируют выброс IL-5, тем самым замыкают цикл патологических процессов, усугубляющих активность цитокинового фона [28].

Стоит обратить внимание на механизм развития T2-воспаления, реализующийся посредством ILC-2 клеток (innate lymphoid cells – врожденные лимфоидные клетки). Известно, что ILC-клетки являются представителями подмножества лейкоцитов, которые демонстрируют морфологию лимфоидных клеток, но не имеют маркеров происхождения лимфоцитов и рекомбинации VJ, которая отмечается у Т- и В-клеток, и, таким образом, являются частью врожденного иммунитета. Они подразделяются на три группы в зависимости от разновидности их транскрипционного фактора экспрессии и секреции цитокинов: ILC-1s (активируют CD⁴⁺, индуцируют выработку фактора некроза опухоли альфа (TNF-α); ILC-2s (посредством взаимодействия GATA-3-фактора и RAR-рецепторов усиливают экспрессию IL-4, -5, -9, -13) и ILC-3s (участвуют в регуляции синтеза IL-17). Отсюда следует, что количество и функция этих клеток могут изменяться при различных патологиях. Установлено, что пациенты с аллергической БА имеют более высокую распространенность

ILC-2 в крови и продуцируют большее количество IL-5 и IL-13 в ответ на IL-33 или IL-25 по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы или пациентами с аллергическим ринитом [29].

Менее изученным является эндотип с низким уровнем T2-воспаления. В его основе лежит нейтрофильное, или малогранулоцитарное, воспаление, ключевую роль в развитии которого играют такие интерлейкины, как IL-8, IL-17, IL-22 [30, 31]. Для пациентов, имеющих низкий уровень T2-воспаления, отмечаются характерные клинические черты, такие как поздний дебют заболевания и наличие в анамнезе ожирения и курения. Каскад патологических реакций у таких пациентов вызывается различными триггерами, такими как инфекции, сигаретный дым и поллютанты. Развитие данного воспаления связано с IL-17, который, в свою очередь, может стимулировать формирование нейтрофильного воспаления бронхиальной стенки путем стимуляции CD⁴⁺, экспрессирующих CCR6 (Th17) и продуцирующих IL-22, IL-8 и IL-6. Сформированный цитокиновый профиль приводит к гиперреактивности бронхов и ремоделированию дыхательных путей при неатопической БА [32].

Стратификация пациентов по воспалительному эндотипу признана основой для разработки стратегий лечения астмы [33]. Эндотип БА с низким T2 встречается реже, в основном наблюдается у пациентов с тяжелым течением заболевания и проявляет типичную нечувствительность к СГКС [34]. T2-высокий эндотип БА демонстрирует хороший ответ на терапию СГКС и является мишенью для биологической терапии, так как для определения именно этого эндотипа БА имеются наиболее легкодоступные биомаркеры [35].

МАРКЕРЫ T2-ЭНДОТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эозинофил – главная движущая сила T2-иммунного ответа, играет важную роль в поддержании хронического воспаления [36]. Принято считать в качестве пороговых значений эозинофилов в крови около 150 клеток/мкл или более 2% эозинофилов в мокроте [37]. Наличие эозинофилии крови и высокое содержание FeNO могут прогнозировать хороший ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), но в меньшей степени – на пероральную терапию кортикостероидами [38]. Повышенное количество эозинофилов в периферической крови (> 400 клеток/мкл) было связано с более высокой частотой тяжелых обострений астмы [39]. Снижение количества эозинофилов в крови было связано с последовательным улучшением клинических исходов у пациентов с тяжелой астмой, получающих анти-IgE-терапию. W. Busse et al. сообщили, что высокое количество эозинофилов (> 300 клеток/мкл) является потенциальным биомаркером для прогнозирования успешных эффектов лечения омализумабом [40].

Считается, что эозинофилия не так специфична, как эозинофилы мокроты, поскольку на нее могут влиять некоторые сопутствующие факторы, такие как воздействие аллергена, паразитарные инфекции и текущая тера-

пия кортикостероидами. Однако результаты внешней проверки в двух независимых группах пациентов с астмой легкой и средней степени тяжести показали, что эозинофилы крови имеют самую высокую точность в идентификации повышенного уровня эозинофилов мокроты по сравнению с FeNO и периостинном сыворотки крови [41]. Тем не менее эозинофилия не всегда отражает повышенное содержание эозинофилов дыхательных путей или слизистых оболочек у детей с тяжелой астмой [42]. Повышенное содержание эозинофилов в мокроте также может прогнозировать хороший клинический ответ как на терапию кортикостероидами (как ИГКС, так и системное лечение), так и на биологическую терапию [43].

Оксид азота – это сигнальная молекула, вырабатываемая клетками респираторного эпителия, обнаруживается в выдыхаемом воздухе, действует как сосудорасширяющее и бронходилататорное средство в легких и синтезируется из L-аргинина индуцируемыми ферментами NO-синтазы в ответ на воспалительные цитокины [44]. FeNO, измеряемый в выдыхаемом воздухе, является одним из наиболее изученных неинвазивных биомаркеров Т2-воспаления. Его определение является простым, безопасным, а также стандартизованным для детей школьного возраста [45]. На уровень FeNO могут влиять несколько факторов, включая курение, диету, ожирение, соматические параметры, спирометрию или упражнения перед тестированием, скорость потока и окружающий воздух [46].

ПОИСК ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Понимание патогенетических путей, лежащих в основе развития воспаления при БА, явилось толчком к разработке таргетной терапии [47]. Применение данного подхода при БА преследует следующие цели: устранение симптомов, снижение риска обострений, предотвращение ремоделирования бронхиальной стенки и улучшение показателей функции внешнего дыхания [48]. В результате ряда исследований было разработано и одобрено пять генно-инженерных иммунобиологических препаратов для пациентов со среднетяжелой и тяжелой аллергической (или) эозинофильной БА, и все они продемонстрировали более высокую эффективность у пациентов с эозинофильным воспалением, чем у пациентов без него [49–51].

Терапия, направленная на IgE. Первым препаратом генно-инженерной терапии стал *омализумаб*, который нацелен на Fc-фрагмент молекулы IgE. Рецепторы к IgE с высоким сродством к FcεR1-рецепторами обнаруживаются на тучных клетках и базофилах, их активация индуцирует аллергический ответ, вызываемый гистамином, лейкотриенами, простагландинами и другими медиаторами.

Эффективность омализумаба была впервые доказана у пациентов со среднетяжелым течением БА: в данной группе отмечалось уменьшение количества обострений у пациентов с аллергической астмой на фоне приема базисной терапии с последующим снижением дозы кортикостероидов [30, 52]. Последующее большое проспективное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EXTRA) показало, что

омализумаб также снижает частоту обострений у пациентов с тяжелой астмой [53]. В этом исследовании с участием 850 пациентов (17% из которых регулярно принимали пероральные кортикостероиды) в группе омализумаба (через 48 нед.) были показаны снижение количества обострений на 25%, улучшение качества жизни, снижение потребности в КДБА [54]. После публикации этого исследования омализумаб был одобрен для использования у пациентов с астмой средней и тяжелой степени с положительными результатами кожных тестов по крайней мере на 1 постоянный аллерген и общим уровнем IgE в сыворотке от 30 до 700 МЕ/мл [55].

Кроме того, есть данные, что омализумаб может косвенно влиять на ремоделирование дыхательных путей у пациентов с аллергической астмой путем ингибирования экспрессии и продукции провоспалительных цитокинов, связанных с ремоделированием, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и эндотелин-1. Первый набор данных был получен в результате экспериментального исследования с использованием мышиной модели хронического аллергического воспаления дыхательных путей, где авторы показали, что омализумаб влияет на гиперреактивность дыхательных путей, снижает количество воспалительных клеток, уровень IL-5 и IL-13 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также отложение перибронхиального коллагена III/IV, гидроксипролина и α-гладкомышечного актина, являющихся маркерами ремоделирования. Два клинических исследования были направлены на изучение потенциального воздействия омализумаба на стенку дыхательных путей с использованием компьютерной томографии у пациентов с аллергической астмой [56, 57]. М. Hoshino и J. Ohtawa [56] были первыми, кто изучил влияние омализумаба на течение тяжелой астмы. По результатам исследования обнаружены значительное снижение эозинофилов мокроты с 6 до 2% ($p < 0,001$) и значительное увеличение ОФВ₁ после лечения омализумабом [56]. Аналогичные результаты были позже получены Т. Tajiri et al. [58].

Препараты, направленные на рецептор IL-4/IL-13.

IL-4 и IL-13 имеют некоторые структурные сходства, связывают рецепторный комплекс IL-4Rα/IL-13Rα1, который затем активирует фактор транскрипции STAT-6 [59]. *Дупилумаб* представляет собой полностью гуманизированное антитело против цепи IL-4Rα, общего рецепторного компонента для IL-4 и IL-13. Он сочетается не только с IL-13Rα1, но и с IL-2Rγ. Теоретически подавление передачи сигнала IL-4 дупилумабом происходит из-за блокирования комплекса IL-4Rα/IL-2Rγ, а также комплекса IL-4Rα/IL-13Rα1. Исследования применения дупилумаба показали обнадеживающие результаты, которые подтверждают значительную роль как IL-4, так и IL-13 в развитии тяжелой эозинофильной астмы. Таким образом, блокировка общего пути реализации эффектов обоих цитокинов оказывается более эффективной, чем ингибирование любого из них по отдельности [60].

Препараты против IL-5. Человеческое антитело против IL-5, *меполизумаб*, было разработано на основе данных о его способности снижать рекрутинг эозинофилов в дыха-

тельных путях после провокации аллергеном у животных [60]. В недавнем метаанализе было показано, что меполизумаб снижает количество эозинофилов в мокроте и крови, но не влияет на другие конечные точки, такие как ОФВ₁, пиковая скорость выдоха [61]. Однако многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование DREAM (меполизумаб для лечения тяжелой эозинофильной астмы) продемонстрировало снижение частоты обострений в группе лечения, предполагая, что это может обеспечить улучшение качества жизни. На сегодняшний день идет исследование REMOPEO, посвященное оценке изменений ремоделирования дыхательных путей, индуцированных меполизумабом при тяжелой эозинофильной астме, которое началось в 2019 г.

Следующим препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное на IL-5, стал *реслизумаб*. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 106 пациентов с тяжелой астмой и содержанием эозинофилов мокроты свыше 3%, было обнаружено, что в группе реслизумаба наблюдалось значительное улучшение контроля над заболеванием, согласно результатам опросника по контролю над астмой (ACQ-5), а также уменьшение количества обострений астмы по сравнению с группой плацебо [62]. Учитывая этот многообещающий результат, были проведены более крупные рандомизированные контрольные клинические испытания III фазы. M. Castro et al. включили пациентов с неконтролируемой астмой, получающих средние и высокие дозы ИГКС, имеющих как минимум 1 обострение в предыдущем году и уровень эозинофилии мокроты больше 3%. Группа реслизумаба показала значительное снижение обострений астмы (50–59%), улучшение показателей ОФВ₁ и улучшение качества жизни больных БА. Как и в предыдущих исследованиях, уровень эозинофилов крови также был значительно снижен в группе реслизумаба при первой промежуточной проверке через 4 нед. Однако спустя 90 дней после последней инфузии у пациентов вновь регистрировалась эозинофилия крови, что позволяет предположить, что данная терапия может потребоваться в течение длительного времени [63]. В январе 2018 г. компания Teva Pharmaceuticals объявила, что испытания не достигли своих основных конечных точек, но при подкожном введении лекарства не было выявлено никаких новых проблем с безопасностью [63].

Очередной биологический препарат против IL-5, *бенрализумаб*, был одобрен для дополнительной поддержки при тяжелой эозинофильной астме в ноябре 2017 г. В отличие от меполизумаба и реслизумаба, бенрализумаб нацелен на рецептор IL-5R α , который находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Когда бенрализумаб связывается с рецептором, он вызывает апоптоз связанной клетки за счет активности натуральных киллеров [64]. Было проведено два крупных исследования III фазы. E.R. Bleesker et al. (SIRROCO) и J.M. FitzGerald et al. (CALIMA) изучали годовую частоту обострений астмы у плохо контролируемых пациентов на высоких дозах ИГКС. Пациенты были разделены на группы с высокой (более 300 клеток/мкл)

и низкой (менее 300 клеток/мкл) периферической эозинофилией. Было обнаружено, что в группе с высоким содержанием эозинофилов прием дозы через 4 и 8 нед. значительно снизил ежегодную частоту обострений астмы. Кроме того, оба исследования показали, что в группе с высоким содержанием эозинофилов крови, получавшей любой из режимов дозирования бенрализумаба, эозинофилы в крови были снижены до 0 клеток/мкл к 4-й неделе, тогда как уровни эозинофилов в крови в группе плацебо оставались неизменными [65].

Разработка новых молекул. Эффекторные молекулы IL-4 и IL-13, имеющие общий рецептор, важны для привлечения эозинофилов в очаг воспаления и являются ключевыми факторами синтеза IgE В-клетками [66]. Также они способствуют выработке слизи, бронхиальному фиброзу и повышенной чувствительности дыхательных путей при БА [67]. Повышенные уровни IL-13 были зарегистрированы в мокроте и биоптатах бронхов у больных БА, что коррелировало с увеличением количества эозинофилов [68]. *Тралокинумаб* (CAT-354-MedImmune) представляет собой гуманизированное антитело IgG4 против IL-13, которое потенциально может использоваться для лечения астмы. В исследовании MI-CP199 II фазы оценивалось влияние подкожного тралокинумаба (150, 300 или 600 мг) в сравнении с плацебо у 194 взрослых с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени, которые продолжали прием своей базисной терапии [69]. По сравнению с плацебо, наблюдалось улучшение функции легких, сократилось использование КДБА.

Рандомизированное многоцентровое исследование биологического *лебрикизумаба* против IL-13 IIa фазы (Genentech / Chugai Pharmaceutical) продемонстрировало значительное улучшение функции легких у пациентов с недостаточно контролируемой астмой, но только в подгруппе пациентов, имеющих высокий уровень периостина в сыворотке [70]. Последний представляет собой белок внеклеточного матрикса, высвобождающийся эпителиальными клетками дыхательных путей, стимулированными IL-13 [71], который, как было показано, имеет потенциал в качестве системного биомаркера высокого содержания эозинофилов в дыхательных путях у пациентов с БА [72]. FeNO в выдыхаемом воздухе также служил провоспалительным биомаркером, хотя и менее специфичным. Анализ показал, что лебрикизумаб демонстрировал большую эффективность в группе пациентов, имеющих высокий уровень FeNO. Авторы исследований пришли к выводу, что применение лебрикизумаба может улучшить контроль заболевания, но лечение этим биологическим препаратом не лучше, чем использование ИГКС у этих пациентов.

В клинических испытаниях было показано, что гуманизированное моноклональное антитело против IL-9 *MEDI-528* может снижать количество обострений астмы, а также имеет приемлемый профиль безопасности [73]. При проведении исследований на мышинной модели отмечалось снижение количества эозинофилов и лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже.

Связанный с Th17 цитокин IL-17 представляет собой еще одну интересную мишень. При использовании моно-

клонального антитела против IL-17 на животной модели аллергического воспаления было показано снижение количества эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже [74]. Лечение антителом против IL-17 снижает уровни IL-4, IL-5 и IL-13 [75]. Было показано, что блокировка выработки IL-17 клетками Th17 с использованием антитела против IL-23 эффективно в снижении рекрутинга нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов в дыхательные пути. Исследуется возможность использования как анти-IL-17, так и анти-IL-23 антител для таких иммуноопосредованных заболеваний, как болезнь Крона и ревматоидный артрит, и, вероятно, в дальнейшем применение этих молекул возможно для терапии БА [76].

IL-33 может усиливать экспрессию IL-5 и IL-13, что приводит к притоку эозинофилов и продукции IgE. Лечение моноклональным антителом к IL-33 на мышинной модели аллергического заболевания дыхательных путей позволяет нивелировать эти эффекты, однако роль IL-33 в развитии аллергических заболеваний дыхательных путей человека еще предстоит определить [77].

Нацеливание на рецепторы, ответственные за передачу информации воспалительным клеткам, является альтернативным путем, который исследуется для лечения БА. Хемокиновые рецепторы CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5 и CCR8 экспрессируются на тучных клетках, эозинофилах и Т-хелперах и способствуют миграции пула эффекторных клеток в очаг воспаления [78]. Наиболее многообещающий из них, CCR3, экспрессирующийся в основном на эозинофилах, является единственным хемокиновым рецептором, антагонист которого был разработан и испытан в клинических испытаниях. К сожалению, несмотря на благоприятный профиль безопасности, он не показал эффективности в клинических испытаниях III фазы для лечения аллергического ринита [79].

Рецептор 2 простагландина D_2 также стал целевой областью интереса, учитывая его роль в развитии Т2-воспаления. Рецептор DP_2 (также известный как CRTH2) опосредует миграцию Th2-лимфоцитов, препятствует их апоптозу, стимулирует выработку IL-4, IL-5 и IL-13. Рецептор DP_2 также находится на поверхности эозинофилов и опосредует дегрануляцию и хемотаксис эозинофилов. *Февипипрант* является селективным и мощным антагонистом рецептора DP_2 . Февипипрант изучался в небольшом одноцентровом рандомизированном исследовании с участием 61 пациента с БА, имеющего эозинофилы мокроты $\geq 2\%$ и по меньшей мере одно тяжелое обострение, потребовавшее применения СГКС [80]. При ежедневном пероральном приеме в группе февипипранта отмечалось снижение уровня эозинофилов в мокроте в 4,5 раза по сравнению с группой плацебо. Кроме того, февипипрант значительно улучшал постбронходилатационный $ОФВ_1$ и имел благоприятный профиль безопасности, дальнейшие исследования фазы III продолжаются [81].

Также интерес был проявлен к стромальному лимфопоэтину тимуса (TSLP) в качестве мишени для биологической терапии астмы. Тимический стромальный лимфопо-

этин представляет собой цитокин эпителиальных клеток, который индуцирует аллергические воспалительные реакции, активируя дендритные и тучные клетки. Уровни белка TSLP, обнаруженные в дыхательных путях пациентов с БА, выше по сравнению со здоровыми людьми [82]. Эффективность *тезепелумаба* (гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает TSLP) была изучена в III фазе исследования DESTINATION: использование тезепелумаба в дозе 70 мг каждые 4 нед., 210 мг каждые 4 нед. или 280 мг каждые 2 нед. привело к статистически значимому снижению годовых показателей обострения астмы на 52-й неделе, по сравнению с плацебо, независимо от исходного уровня эозинофилов в крови. Значительное и стойкое снижение количества эозинофилов в крови, уровней FeNO и общего сывороточного IgE было отмечено во всех группах тезепелумаба после начала лечения. Наблюдаемое снижение всех трех биомаркеров Т2-воспаления позволяет предположить большую эффективность тезепелумаба относительно других препаратов [83, 84].

Стоит отметить, что все одобренные биопрепараты и большинство находящихся в настоящее время в разработке сосредоточены на Т2-иммунном ответе. Безусловно, существует огромный пул пациентов, у которых регистрируется другой тип воспаления. У них есть альтернативные эндотипы астмы, включая нейтрофильную, смешанную воспалительную или малогранулоцитарную, при которой отсутствует значимое нейтрофильное или эозинофильное воспаление. Считается, что у этих пациентов ремоделирование и гиперреактивность дыхательных путей вызваны повышенным уровнем тучных клеток. Триптаза является маркером нагрузки тучными клетками, и было показано, что уровни триптазы более повышены у пациентов с трудно контролируемой астмой, по сравнению с пациентами с хорошо контролируемой астмой, что делает данный фермент еще одной мишенью для терапии [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, определение показаний к назначению генно-инженерной биологической терапии является непростой задачей. После постановки диагноза тяжелой астмы необходимо определить эндотип, который сможет помочь в определении конкретного препарата. Выбор правильного лекарства должен зависеть от правильного диагноза тяжелой астмы, понимания эндотипа пациента и учета специфических для него факторов. Несмотря на быстрое развитие знаний в области таргетной терапии БА, необходимы дальнейшая расшифровка и углубление знаний о патофизиологических механизмах БА, в частности не Т2-воспаления, а также анализ опыта применения существующих препаратов для четкого понимания показаний и оценки эффективности и безопасности существующих методов лечения.



Поступила / Received 08.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2022
Принята в печать / Accepted 20.07.2022

Список литературы / References

- Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med*. 2013;15(83):243–249. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/OnJonathan-Corren/2013/04/26/asthma-phenotypes-and-endotypes-an-evolving-paradigm-for-classification/>.
- Thomas M., Gruffydd-Jones K., Stonham C., Ward S., Macfarlane T.V. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. *Prim Care Respir J*. 2009;18(2):83–88. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2008.00045>.
- Fenne H.A., 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 профилактики». 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitsky Yu.L., Revyakina V.A. (eds.). *National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention"*. 5th ed. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469–478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>.
- Barnes PJ., Adcock I.M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373(9678):1905–1917. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60326-3).
- Pepper A.N., Renz H., Casale T.B., Garn H. Biologic Therapy and Novel Molecular Targets of Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):909–916. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.038>.
- Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjerner L., Casale T.B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355–360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>.
- Carr T.F., Zeki A.A., Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):22–37. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2232PP>.
- Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03496-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03496-6).
- Kips J.C., O'Connor B.J., Langley S.J., Woodcock A., Kerstjens H.A.M., Postma D.S. et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1655–1659. <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-525OC>.
- Svenningsen S., Nair P. Asthma Endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:158. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00158>.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
- Loza M.J., Djukanovic R., Chung K.F., Horowitz D., Ma K., Branigan P. et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res*. 2016;17(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0482-9>.
- Leflaudeux D., De Meulder B., Loza M.J., Peffer N., Rowe A., Baribaud F. et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(6):1797–1807. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.048>.
- Halder P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973–984. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>.
- Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650–658. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x>.
- Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1249–1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1408614>.
- Xu X., Reitsma S., Wang D.Y., Fokkens W.J. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2021;76(11):3349–3358. <https://doi.org/10.1111/all.14892>.
- Asano K., Ueki S., Tamari M., Imoto Y., Fujieda S., Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy*. 2020;75(12):3087–3099. <https://doi.org/10.1111/all.14620>.
- Vinall S.L., Townsend E.R., Pettipher R. A paracrine role for chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells (CRTH2) in mediating chemotactic activation of CRTH2+ CD4+ T helper type 2 lymphocytes. *Immunology*. 2007;121(4):577–584. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02606.x>.
- Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3546–3556. <https://doi.org/10.1172/JCI36130>.
- Robinson D., Humbert M., Buhl R., Cruz A.A., Inoue H., Korom S. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161–175. <https://doi.org/10.1111/cea.12880>.
- Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Annunziato F. Role of type 2innate lymphoid cells in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10):66. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0735-9>.
- Hammad H., de Heer H.J., Soullie T., Hoogsteden H.C., Trottein F., Lambrecht B.N. Prostaglandin D2 inhibits airway dendritic cell migration and function in steady state conditions by selective activation of the D prostanoid receptor 1. *J Immunol*. 2003;171(8):3936–3940. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.8.3936>.
- Faveeuw C., Gosset P., Bureau F., Angeli V., Hirai H., Maruyama T. et al. Prostaglandin D2 inhibits the production of interleukin-12 in murine dendritic cells through multiple signaling pathways. *Eur J Immunol*. 2003;33(4):889–898. <https://doi.org/10.1002/eji.200323330>.
- Gosset P., Pichavant M., Faveeuw C., Bureau F., Tonnel A.B., Trottein F. Prostaglandin D2 affects the differentiation and functions of human dendritic cells: impact on the T cell response. *Eur J Immunol*. 2005;35(5):1491–1500. <https://doi.org/10.1002/eji.200425319>.
- Tanaka K., Hirai H., Takano S., Nakamura M., Nagata K. Effects of prostaglandin D2 on helper T cell functions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(4):1009–1014. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.02.151>.
- Wills-Karp M., Finkelman F.D. Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Sci Signal*. 2008;1(51):pe55. <https://doi.org/10.1126/scisignal.1.51.pe55>.
- Bartemes K.R., Kephart G.M., Fox S.J., Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):671–678.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.024>.
- Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I., Matthews J., Williams M., Brannick L. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062–1071. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-085OC>.
- Hirose K., Iwata A., Tamachi T., Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev*. 2017;278(1):145–161. <https://doi.org/10.1111/immr.12540>.
- Khorasanizadeh M., Eskian M., Assa'ad A.H., Camargo C.A., Jr., Rezaei N. Efficacy and Safety of Benralizumab, a Monoclonal Antibody against IL-5Rα, in Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Int Rev Immunol*. 2016;35(4):294–311. <https://doi.org/10.3109/08830185.2015.1128901>.
- Nair P., Pizzichini M.M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985–993. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>.
- Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):48–55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000342>.
- Licari A., Castagnoli R., Brambilla I., Marseglia A., Tosca M.A., Marseglia G.L. et al. New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agents. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(1):51–63. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1396315>.
- Sagliani S., Lloyd C.M. Eosinophils in the pathogenesis of paediatric severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(2):143–148. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000045>.
- Schleich F.N., Manise M., Sele J., Henket M., Seidel L., Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013;13:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-11>.
- Cowan D.C., Taylor D.R., Peterson L.E., Cowan J.O., Palmay R., Williamson A. et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):877–883.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.026>.
- Price D., Wilson A.M., Chisholm A., Rigazio A., Burden A., Thomas M. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1–12. <https://doi.org/10.2147/JAA.S97973>.
- Busse W., Spector S., Rosen K., Wang Y., Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):485–486.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.032>.
- Wagener A.H., de Nijs S.B., Lutter R., Sousa A.R., Weersink E.J., Bel E.H. et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin

- as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115–120. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205634>.
42. Ullmann N, Bossley C.J., Fleming L., Silvestri M., Bush A., Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*. 2013;68(3):402–406. <https://doi.org/10.1111/all.12101>.
 43. Bjerregaard A., Laing I.A., Backer V., Sverrild A., Khoo S.K., Chidlow G. et al. High fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophils are associated with an increased risk of future virus-induced exacerbations: a prospective cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(8):1007–1013. <https://doi.org/10.1111/cea.12935>.
 44. Baraldi E., de Jongste J.C. European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS). Task Force. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J*. 2002;20(1):223–237. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00293102>.
 45. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., Irvin C.G., Leigh M.W., Lundberg J.O. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602–615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.
 46. Pijnenburg M.W., de Jongste J.C. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(2):246–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02897.x>.
 47. Giannetti M.P., Cardet J.C. Interleukin-5 antagonists usher in a new generation of asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(11):80. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0662-1>.
 48. Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J Asthma*. 2020;57(6):687–690. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1591443>.
 49. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.
 50. Farne H.A., Wilson A., Powell C., Bax L., Milan S.J. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD010834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>.
 51. Zayed Y., Kheiri B., Banifadel M., Hicks M., Aburahma A., Hamid K. et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2019;56(10):1110–1119. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1520865>.
 52. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):299–310. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1871>.
 53. Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199–204. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-789OC>.
 54. Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03496-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03496-6).
 55. Pavord I., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X).
 56. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–528. <https://doi.org/10.1159/000334701>.
 57. 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. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.004>.
 58. Tajiri T., Matsumoto H., Hiraumi H., Ikeda H., Morita K., Izuhara K. et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(5):387–388. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.01.024>.
 59. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., Spector S., Sher L., Skobieranda F. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455–2466. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>.
 60. Wechsler M.E. Inhibiting IL-4 and IL-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2511–2513. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1305426>.
 61. Garlisi C.G., Kung T.T., Wang P., Minniccozi M., Umland S.P., Chapman R.W. et al. Effects of chronic anti-interleukin-5 monoclonal antibody treatment in a murine model of pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(2):248–255. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.2.3327>.
 62. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>.
 63. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125–1132. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0396OC>.
 64. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9).
 65. Mukherjee M., Paramo F.A., Kjarsgaard M., Salter B., Nair G., LaVigne N. et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):38–46. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1323OC>.
 66. Walsh G.M. Tralokinumab, an anti-IL-13 mAb for the potential treatment of asthma and COPD. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(11):1305–1312. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21157650/>.
 67. May R.D., Monk P.D., Cohen E.S., Manuel E., Dempsey F., Davis N.H.E. et al. Preclinical development of CAT-354, an IL-13-neutralising antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Br J Pharmacol*. 2012;166(1):177–193. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01659.x>.
 68. Piper E., Brightling C., Niven R., Oh C., Faggioni R., Poon K. et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;41(2):330–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.00223411>.
 69. Noonan M., Korenblat P., Mosesova S., Scheerens H., Arron J.R., Zheng Y. et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):567–574. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.051>.
 70. Diamant Z., Gauvreau G.M., Cockcroft D.W., Boulet L.P., Sterk P.J., de Jongh F.H.C. et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1045–1055.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.023>.
 71. Scheerens H., Arron J.R., Zheng Y., Erickson R.W., Choy D.F., Harris J.M. et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):38–46. <https://doi.org/10.1111/cea.12220>.
 72. Jiang H., Harris M.B., Rothman P. IL-4/IL-13 signalling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 1):1063–1070. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107604>.
 73. Liu Y., Zhang S., Li D.W., Jiang S.J. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059872>.
 74. Parker J.M., Oh C.K., LaForce C., Miller S.D., Pearlman D.S., Le C. et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med*. 2011;11:14. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-14>.
 75. Cheng G., Arima M., Honda K., Hirata H., Eda F., Yoshida N. et al. Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyper-reactivity in mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):409–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.2105079>.
 76. Yang G., Li L., Volk A., Emmell E., Petley T., Giles-Komar J. et al. Therapeutic dosing with anti-interleukin-13 monoclonal antibody inhibits asthma progression in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(1):8–15. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.076133>.
 77. Singh D., Kane B., Molino N.A., Faggioni R., Roskos L., Woodcock A. A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulm Med*. 2010;10:3. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-3>.
 78. Corren J., Lemanske R.F., Hanania N.A., Korenblat P.E., Parsey M.V., Arron J.R. et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106469>.
 79. Lavolette M., Gossage D., Gauvreau G., Leigh R., Olivenstein R., Katial R. et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>.
 80. Pérez de Llano L.A., Cosío B.G., Domingo C., Urrutia I., Bobolea I., Valero A. et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: A multicenter, open-label pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2277–2283.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.017>.
 81. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chané P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
 82. FitzGerald J.M., Bleecker E., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
 83. Parulekar A.D., Diamant Z., Hanania N.A. Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: what have we learned so far?

- Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(1):3–11. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000343>.
84. Menzies-Gow A., Ponnarambil S., Downie J., Bowen K., Hellqvist Å., Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020;21(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>.
85. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.

Информация об авторах:

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

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

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

Кацер Анна Борисовна, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>; lesmotsfors@mail.ru

Казмерчук Ольга Витальевна, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>; olgun24@mail.ru

Абрамов Юрий Игоревич, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>; yuriyab1997@gmail.com

Чубарова Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8832-811X>; svetachubarova@mail.ru

Information about the authors:

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

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

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

Anna B. Katser, Intern, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>; lesmotsfors@mail.ru

Olga V. Kazmerchuk, Intern, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>; olgun24@mail.ru

Yuriy I. Abramov, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>; yuriyab1997@gmail.com

Svetlana V. Chubarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8832-811X>; svetachubarova@mail.ru

Клинико-молекулярные особенности вирус-ассоциированных обострений хронической обструктивной болезни легких

Л.А. Шпагина[✉], lashpagina@gmail.com, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Д.А. Герасименко, Г.В. Кузнецова, С.А. Кармановская, Е.М. Локтин, А.А. Рукавицына, Е.В. Аникина, Н.В. Камнева, К.В. Лихенко-Логвиненко

Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21

Резюме

Введение. Особенности воспаления при вирус-ассоциированных обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) все еще недостаточно изучены.

Цель исследования – определить молекулярные особенности воспаления при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ в сравнении с бактериальными во взаимосвязи с фенотипом обострения и дальнейшим прогрессированием заболевания.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное (52 нед.) когортное исследование включены пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ: вирус-ассоциированными (n = 60), бактериальными (n = 60), вирусно-бактериальными (n = 60). Группа контроля – условно здоровые лица (n = 30). ХОБЛ диагностирована ранее в стабильную фазу (спирографический критерий). Вирусные обострения устанавливали при выявлении в мокроте или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом ПЦР РНК вирусов, бактериальную – на основании нейтрофилии ЖБАЛ/мокроты, результатов прокальцитонинового теста или культурального исследования. Плазменные концентрации цитокинов, маркеров фиброобразования, ферментов исследованы методом твердофазного ИФА, уровень фибриногена – методом Клаусса. Проводили комплексное исследование функции легких, доплер-эхокардиографию, оценивали повторные обострения. Сравнение групп проводили методами Краскела – Уоллиса и χ^2 Пирсона, взаимосвязи определяли методами пропорциональных рисков Кокса и линейной регрессии.

Результаты. Вирус-ассоциированные обострения ХОБЛ отличались максимальными плазменными концентрациями эозинофильного катионного белка (62,3 (52,4; 71,0) нг/мл), интерлейкина-5 (IL-5) (11,3 (8,4; 15,9) пг/мл), фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) (10,4 (6,2; 14,9) пг/мл), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) (922,4 (875,7; 953,8) пг/мл), гиалуроновой кислоты (185,4 (172,8; 196,3) нг/мл), N-терминального пептида проколлагена III типа (PIIINP) (249,2 (225,1; 263,7) нг/мл), матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1) (235,2 (208,6; 254,9) пг/мл). Концентрация IL-5 во время обострения была предиктором ОФВ1, коэффициента бронходилатации, последующих обострений в отдаленном периоде, фибриноген – ОФВ1, PIIINP и FGF-2 – DLco, PaO₂, среднего давления в легочной артерии (СДЛА), повторных обострений, MMP-1 – СДЛА.

Выводы. При вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ паттерн воспаления отличается от воспаления при обострениях, вызванных бактериальной инфекцией, и взаимосвязан с фенотипом обострения и дальнейшим прогрессированием ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких, респираторные вирусы, воспаление, фиброз

Благодарности. Статья написана в рамках государственного задания 056-00034-21-00.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Лихенко-Логвиненко К.В. Клинико-молекулярные особенности вирус-ассоциированных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет.* 2022;16(18):30–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-30-39>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and molecular features of virus-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Lyubov A. Shpagina[✉], lashpagina@gmail.com, Olga S. Kotova, Ilya S. Shpagin, Dmitriy A. Gerasimenko, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Evgeniy M. Loktin, Anastasiya A. Rukavitsyna, Ekaterina V. Anikina, Natalya V. Kamneva, Kristina V. Likhenko-Logvinenko

Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia

Abstract

Introduction. Inflammation in viral-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not studied enough.

The aim was to establish molecular pattern of inflammation in viral-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in comparison with bacterial AECOPD and to reveal associations with AECOPD phenotype and subsequent COPD progression.

Materials and methods. Subjects hospitalized with acute exacerbations of COPD (AECOPD) of which 60 were viral, 60 were bacterial and 60 were viral-bacterial were recruited to single center prospective (52 weeks) cohort study. Control group – 30 healthy people. COPD were diagnosed previously during stable phase of the disease according to spirographic criteria. Viral AECOPD were confirmed by detection of RNA of influenza A and B, respiratory syncytial virus, rhinovirus or severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in sputum or bronchoalveolar lavage fluid (BALF) using reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Bacterial AECOPD were confirmed by sputum/BALF neutrophilia or elevated blood procalcitonin levels or by detecting bacteria by standard culture method. Plasma concentrations of cytokines, fibrotic markers, enzymes were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, plasma fibrinogen – by Clauss method. Complex lung function investigation, Doppler-echocardiography, subsequent AECOPD assessment were done. Kruskal-Wallis and chi-square test were used to compare groups, Cox regression and linear regression – to explore relationships.

Results. Viral AECOPD were characterized by highest plasma concentrations of Eosinophilic cationic protein (62,3 (52,4; 71,0) ng/ml), interleukin-5 (IL-5) (11,3 (8,4; 15,9) pg/ml), fibroblast growth factor-2 (FGF-2) (10,4 (6,2; 14,9) pg/ml), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) (922,4 (875,7; 953,8) pg/ml), hyaluronic acid (185,4 (172,8; 196,3) ng/ml), amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) (249,2 (225,1; 263,7) ng/ml), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) (235,2 (208,6; 254,9) pg/ml). Levels of IL-5 during AE COPD was the predictor of FEV1, bronchodilation coefficient, subsequent exacerbations at remote period, fibrinogen was associated with FEV1, PIIINP and FGF-2 with DLco, PaO₂, mean pulmonary artery pressure (mPAP), exacerbations, MMP-1 – with mPAP.

Conclusions. In virus-induced AECOPD inflammation pattern differed from those in bacterial one and associated with AECOPD phenotype and COPD phenotype at the stable phase.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, respiratory viruses, inflammation, fibrosis

Acknowledgments. The article was written within the framework of the state assignment 056-00034-21-00.

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko D.A., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Loktin E.M., Rukavitsyna A.A., Anikina E.V., Kamneva N.V., Likhnenko-Logvinenko K.V. Clinical and molecular features of virus-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-30-39>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Респираторная вирусная инфекция представляет значимую проблему современной пульмонологии. Вирусы не только вызывают специфические острые заболевания с поражением органов дыхания, но и являются причиной прогрессирования хронической патологии. Так, 29,5–44,1% обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связаны с респираторными вирусами. Доказана этиологическая роль инфекции вирусов гриппа, риновируса, респираторно-синцитиального вируса и других [1–4], не исключена роль новой коронавирусной инфекции [5].

Изучение обострений ХОБЛ актуально в связи с тем, что во время обострения происходит значимое прогрессирование заболевания [6, 7]. Фенотип ХОБЛ с обострениями ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [6–10] и при этом характеризуется значительной распространенностью, достигающей 33,7% [8]. Смертность от тяжелых обострений ХОБЛ остается достаточно высокой и составляет, по данным разных авторов, от 4 до 11% [10–12]. В результате, несмотря на интенсивное изучение, появление новых лекарственных и реабилитационных терапевтических методик, ущерб от ХОБЛ для общественного здоровья остается одним из самых существенных. Это заболевание является третьей в причинах смерти от хронических неинфекционных заболеваний, приводит к ранней инвалидизации пациентов [13]. При этом возможность снижения негативного влияния ХОБЛ связана в первую очередь с контролем обострений.

Учитывая гетерогенность патогенеза и клинико-функциональных проявлений обострений ХОБЛ [14], перспективным направлением совершенствования терапевтической стратегии является индивидуальный подход на основе прогнозирования. В связи с этим необходимы знания эндотипов (патогенетических вариантов) и фенотипов (клинических вариантов) обострений ХОБЛ. Одним из факторов, определяющих паттерн воспаления при обострении ХОБЛ, является внешний триггер [2–4, 15]. Так, особенностями паттерна воспаления при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ являются увеличение продукции CXCL10 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 10 – хемокиновый лиганд 10 с C-X-C мотивом), CXCL8, CXCL11, RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации), MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1), интерлейкина (IL) 1 β , -6, -10, -13, эозинофильного катионного белка, фактора некроза опухолей альфа, NLRP3-инфламмосомы (NOD; LRR- and pyrin domain-containing protein 3) [15–17]. Наблюдали воспаление с эозинофилией, с нейтрофилезом и смешанный тип [18, 19]. Бактериальная инфекция преимущественно связана с обострением с нейтрофилезом [20, 21], повышением в системной циркуляции таких маркеров, как нейтрофильная эластаза [20], гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [21]. При этом все еще недостаточно изучены взаимосвязи молекулярных факторов воспаления

● **Таблица 1.** Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** The main characteristics of patients included in the study

Параметр	Обострения ХОБЛ			p
	с вирусной инфекцией (n = 60)	с бактериальной инфекцией (n = 60)	с вирусно-бактериальной инфекцией (n = 60)	
Пол • Мужчины, n (%) • Женщины, n (%)	57 (95) 3 (5)	55 (91,7) 5 (8,3)	56 (93,3) 4 (6,7)	0,405 н/п
Возраст, лет	52 (48; 55)	56 (52; 58)	51 (48; 56)	0,139
Индекс пачка-лет	22 (19; 26)	21 (18; 25)	23 (20; 26)	0,398
ОФВ1 до индексного обострения, %	59 (57; 62)	58 (56; 62)	58 (55; 62)	0,512
ОФВ1/ФЖЕЛ до индексного обострения, %	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,58 (0,55; 0,63)	0,497
Частота обострений за предыдущий год	0,90	1,02	0,95	0,248
Индекс массы тела, кг/м ²	24 (22; 28)	25 (24; 31)	25 (23; 29)	0,163

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

и клинко-функциональных особенностей вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ. Требуется дальнейший поиск биохимических маркеров вирусной инфекции, так как большое число вирусов, вызывающих обострения, сложность вирусологических методов исследования, отсутствие патогномичных симптомов определяют значительные трудности диагностики.

Цель исследования – определить молекулярные особенности воспаления при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ в сравнении с бактериальными во взаимосвязи с фенотипом обострения и дальнейшим прогрессированием заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое проспективное когортное исследование. Пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, включали параллельно в три страты: с вирус-ассоциированными (n = 60), бактериальными (n = 60) и вирусно-бактериальными (n = 60) обострениями. Группа контроля – условно здоровые лица (n = 30). Диагноз ХОБЛ был установлен и документирован ранее в стабильную фазу болезни на основании спирографического критерия – после ингаляции бронхолитика отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$ [22]. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие спирографии, выполненной в стабильную фазу в течение предыдущего года, с возможностью повторной оценки критериев приемлемости и воспроизводимости маневра.

Обострением считали острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, превышающим по интенсивности обычные ежедневные колебания и требующим увеличения объема терапии [22]. Обострения ХОБЛ оценивали как вирус-ассоциированные при выделении рибонуклеиновой кислоты (РНК) вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синцитиального вируса или

коронавируса SARS-CoV-2 из мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Обострения ХОБЛ относили к страте бактериальных на основании преобладания нейтрофилов при цитологическом исследовании ЖБАЛ или мокроты и (или) положительного теста на прокальцитонин иммунохроматографическим методом и (или) выявления в ЖБАЛ/мокроте бактериального агента стандартным культуральным методом. При выявлении одновременно признаков и вирусной, и бактериальной инфекции случаи относили к страте вирусно-бактериальных обострений.

Другими критериями включения пациентов в исследование были: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, возраст (мужчины и женщины в возрасте 45 лет – 74 года), госпитализация не позднее 3 суток от начала обострения ХОБЛ, курящие или бывшие курильщики, ОФВ1 после ингаляции бронхолитика 30–79% должных значений.

В исследование не включали пациентов при наличии потребности в длительной ингаляции кислорода или домашней неинвазивной вентиляции легких в стабильную фазу болезни, других, помимо ХОБЛ, хронических заболеваний бронхолегочной системы, в том числе бронхиальной астмы (как исключение допускали наличие хронического бронхита), хронических воспалительных заболеваний, включая аутоиммунные, ВИЧ-инфекцию (вирус иммунодефицита человека), пневмонии в день госпитализации, злокачественных новообразований, сердечной недостаточности III стадии, хронической болезни почек С5, цирроза печени класса В и С по Чайлд – Пью или при неинфекционной причине обострения.

Исходные демографические, клинко-функциональные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести бронхообструкции и частоте обострений за предыдущий год.

Все пациенты получали терапию согласно требованиям федеральных клинических рекомендаций [22]. Тройную

терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, длительно действующими β_2 -агонистами и длительно действующими М-холинолитиками получал 51 человек (28,3%), двойную бронходилатацию – 129 человек (71,7%). Базисную терапию продолжали в период обострения ХОБЛ. Для лечения обострения всем пациентам были назначены короткодействующие бронхолитики и системные глюкокортикостероиды. Антибактериальную терапию получали 120 (66,7%) человек.

На момент индексного обострения ХОБЛ в плазме крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли маркеры:

- эозинофильного воспаления: эозинофильный катионный белок (ECP), IL-5 [16, 23];
- нейтрофильного воспаления: нейтрофильная эластаза, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [20, 21];
- макрофагального воспаления: моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1) [24];
- фибрирования: фактор роста фибробластов 2 (FGF-2), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β_1), гиалуроновая кислота, N-терминальный пептид проколлагена III типа (PIIINP) [25];
- а также уровень матриксных металлопротеиназ (MMP) 1 и 9 изоформ [26], IL-1 β , С-реактивного белка (СРБ).

Исследовали уровень фибриногена методом Клаусса. Забор крови для исследования молекулярных факторов осуществлен на 3-й или 4-й день обострения. Оценивали тяжесть симптомов ХОБЛ по анкете CAT (COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) assessment test – оценочный тест ХОБЛ). Термометрию в аксиллярной области выполняли электронным термометром. Определяли долю пациентов с повышением температуры тела более 37 °C в первые 3 суток ухудшения респираторных симптомов. Проводили спирографию с пробой с бронхолитиком, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (DLco/Va), газового состава артериальной крови, пульсоксиметрию, доплер-эхокардиографию с расчетом среднего давления в легочной артерии (СДЛА).

Через 4 и 52 нед. после выписки повторно выполняли исследование функции легких (программу обследования дополняли бодиплетизмографией), давления в легочной артерии, оценивали частоту повторных обострений ХОБЛ. Повторные обострения классифицировали на легкие – если для купирования обострения требовалось только усиление бронхолитической терапии, средней тяжести – при необходимости назначения антибиотика и (или) курса терапии системными глюкокортикоидами в амбулаторных условиях и тяжелые – требующие госпитализации [22].

Статистический анализ

Программное обеспечение статистического анализа – STATISTICA 9 и IBM SPSS Statistics 24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы – $p < 0,008$ при сравнении четырех групп с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений, $p < 0,05$ – при сравнении двух

групп. Нормальность распределения данных оценивали методом Колмогорова – Смирнова. Методы описательной статистики включали: расчет медианы и межквартильного интервала для непрерывных переменных, данные представлены в виде медианы Ме (25-й и 75-й процентиля), определение долей для ординальных и номинальных переменных, результат представлен в процентах. Сравнение групп по количественным переменным проводили методом Краскела – Уоллиса, по качественным – критерием χ^2 Пирсона, если общее количество наблюдений было не менее 50, количество наблюдений каждого варианта значений – не менее 5. Взаимосвязи определяли методами пропорциональных рисков Кокса и линейной регрессии. Построение многофакторных моделей проводили последовательным исключением факторов, вошедших в прогноз с недостоверными весовыми коэффициентами, начиная с фактора с наименьшим весовым коэффициентом.

Этика

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации №3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обострениях ХОБЛ, ассоциированных с вирусной или вирусно-бактериальной инфекцией, наблюдали наибольшую тяжесть одышки, кашля, симптом сдавленности в грудной клетке (табл. 2). Бактериальные и вирусно-бактериальные обострения отличались продукцией мокроты. Доля пациентов с повышением температуры тела в исследуемых группах была одинаковой, при этом значения аксиллярной температуры тела были значимо больше у пациентов с вирус-ассоциированными и вирусно-бактериальными обострениями.

Тяжесть бронхообструкции была максимальной при вирусно-бактериальных обострениях, минимальной – при вирус-ассоциированных. Вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения характеризовались снижением диффузионной способности легких, гипоксемией покоя и увеличением давления в легочной артерии.

Через 4 нед. после купирования обострения значения ОФВ1 в исследуемых группах были сопоставимы и равнялись 56,1 (54,3; 62,7) %, 58,6 (54,8; 64,2) % и 55,4 (53,8; 66,3) %, $p = 0,092$. Увеличение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика было максимальным у пациентов после вирус-ассоциированных (8,0 (7,2; 10,8) %), несколько меньше – после вирусно-бактериальных (7,1 (3,5; 9,1) %) и минимальным – после бактериальных обострений (5,9 (4,0; 7,9) %), $p = 0,008$. Вирус-ассоциированные и вирусно-бактериаль-

● **Таблица 2.** Клинико-функциональная характеристика обострений хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией

● **Table 2.** Clinical and functional features of COPD exacerbations associated with viral, bacterial, or viral-bacterial infection

Параметр	Обострения ХОБЛ			p
	с вирусной инфекцией (n = 60)	с бактериальной инфекцией (n = 60)	с вирусно-бактериальной инфекцией (n = 60)	
CAT, баллы	23 (20; 27) ^{2,3}	17 (13; 19) ^{1,3}	26 (24; 30) ^{1,2}	0,001
CAT, вопрос 1 (кашель)	3 (2; 4) ²	2 (1; 3) ^{1,3}	4 (3; 4) ²	0,001
CAT, вопрос 2 (мокрота)	2 (0; 3) ^{2,3}	3 (2; 4) ¹	3 (2; 4) ¹	0,001
CAT, вопрос 3 (сдавленность в грудной клетке)	3 (3; 4) ²	2 (1; 3) ^{1,3}	3 (2; 3) ²	0,009
CAT, вопрос 4 (одышка)	4 (3; 4) ²	3 (2; 3) ^{1,3}	4 (3; 4) ²	0,001
Доля пациентов с повышением аксиллярной температуры тела более 37 °С, n (%)	37 (61,7)	35 (58,3)	38 (63,3)	0,135
Аксиллярная температура тела*, °С	38,1 (37,8; 38,3) ²	37,4 (37,1; 37,7) ^{1,3}	38,0 (37,7; 38,4) ²	0,006
ОФВ1, % должн	49,0 (45,4; 53,9) ^{2,3}	42,5 (36,5; 48,2) ^{1,3}	38,2 (30,4; 40,6) ^{1,2}	0,001
Увеличение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика, %	10,1 (9,1; 11,5) ^{2,3}	6,7 (4,1; 8,5) ^{1,3}	9,0 (5,0; 10,2) ^{1,2}	0,009
ОФВ1/ЖЕЛ	0,49 (0,45; 0,55) ^{2,3}	0,42 (0,37; 0,46) ^{1,3}	0,35 (0,31; 0,39) ^{1,2}	0,008
ЖЕЛ, % должн	98,8 (96,2; 100,5)	100,1 (97,2; 101,4)	98,4 (96,1; 99,6)	0,248
DLco/Va, % должн	45,2 (40,0; 50,3) ²	55,8 (47,2; 60,5) ^{1,3}	42,7 (38,8; 49,6) ²	0,001
SpO ₂ в покое, %	93 (93; 95) ²	97 (94; 98) ^{1,3}	92 (91; 94) ²	0,001
PaO ₂ , мм рт. ст.	65 (58; 71) ²	83 (78; 87) ^{1,3}	57 (51; 63) ²	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	44 (39–45) ²	29 (27–32) ^{1,3}	43 (38–46) ²	0,001

Примечание. CAT – COPD assessment test, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, DLco/Va – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, SpO₂ – сатурация кислорода крови, PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Достоверность различий: 1) с группой обострений ХОБЛ с вирусной инфекцией; 2) с группой обострений ХОБЛ с бактериальной инфекцией; 3) с группой обострений ХОБЛ с вирусно-бактериальной инфекцией.

* Показатель рассчитан в подгруппе лиц с повышением аксиллярной температуры тела более 37 °С.

ные обострения в сравнении с бактериальными отличались также низкими значениями DLco/Va: 50,3 (44,0; 56,4) %, 49,1 (43,5; 53,4) % и 70,1 (65,2; 75,4) %, PaO₂ – 84 (81; 88) мм рт. ст. и 82 (80; 85) мм рт. ст. и 88 (83; 91) мм рт. ст., высокими значениями СДЛА – 42 (36; 44) мм рт. ст., 27 (25; 30) мм рт. ст., 43 (37; 45) мм рт. ст., p = 0,001. Значения отношения остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) после вирус-ассоциированных обострений были меньше, чем в группах после бактериальных и вирусно-бактериальных – 171 (165; 178) %, 202 (195; 209) % и 196 (190; 205) %, p = 0,007.

Оценка молекулярного паттерна обострения показала следующие результаты. В группах вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений ХОБЛ в сравнении с бактериальными и контролем наблюдали увеличение концентраций в крови эозинофильного катионного белка, IL-5, что свидетельствует о преобладании воспаления с эозинофилией [16, 23] (табл. 3). В этих же группах были максимальными концентрации FGF-2, TGF-β1 – цитокинов, участвующих в фиброобразовании, а также гиалуроновой кислоты, PIINP – маркеров активного фиброобразования [25] и MMP-1, что может указывать на усиление деструкции соединительнотканного легочного каркаса [26]. Обострения ХОБЛ, связанные с бактериальной

инфекцией, отличались повышением плазменных концентраций нейтрофильной эластазы, GM-CSF, MMP-9. Данные могут быть объяснены преимущественной активацией воспаления с нейтрофилезом [20, 21].

Вирусно-бактериальные обострения характеризовались увеличением молекулярных факторов воспаления с эозинофилией и с нейтрофилезом, активного фиброза. При этом концентрации маркеров воспаления с эозинофилией, фиброобразования не отличались от группы вирус-ассоциированных обострений, уровни молекул, связанных с активностью нейтрофилов, были достоверно выше в сравнении с бактериальными обострениями.

Концентрации в системной циркуляции IL-1β, MCP-1, СРБ, фибриногена были повышены при обострениях ХОБЛ в сравнении с контрольной группой и не зависели от инфекционного этиологического фактора.

По данным линейного регрессионного анализа вирусная инфекция влияла на паттерн воспаления. Инфекция вирусов гриппа А и В, респираторно-синцитиального вируса, SARS-CoV-2 была ассоциирована с концентрациями FGF-2 (B = 1,5, B = 1,6, B = 1,3, B = 2,4 соответственно, p < 0,01), гиалуроновой кислоты (B = 1,3, B = 1,8, B = 1,2, B = 2,1, p < 0,01), PIINP (B = 1,7, B = 1,7, B = 1,5, B = 2,6, p < 0,01), риновируса – с концентра-

● **Таблица 3.** Особенности воспаления при обострениях хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией

● **Table 3.** Features of inflammation during COPD exacerbations associated with viral, bacterial, or viral-bacterial infection

Параметр	Обострения ХОБЛ			Контроль	p
	с вирусной инфекцией (n = 60)	с бактериальной инфекцией (n = 60)	с вирусно-бактериальной инфекцией (n = 60)		
Эозинофильный катионный белок, нг/мл	62,3 (52,4; 71,0) ^{2,4}	17,4 (13,3; 18,7) ^{1,3}	69,4 (56,2; 73,9) ^{2,4}	15,2 (11,6; 21,9)	0,001
IL-5, пг/мл	11,3 (8,4; 15,9) ^{2,4}	0,5 (0,2; 0,8) ^{1,3}	10,1 (7,9; 15,2) ^{2,4}	0,4 (0,1; 0,6)	0,001
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	121,7 (98,6; 138,3) ^{2,4}	203,2 (194,6; 215,8) ^{1,4}	219,1 (198,4; 226,3) ^{1,4}	47,5 (42,4; 49,7)	0,001
GM-CSF, пг/мл	205,3 (182,7; 224,1) ^{2,3,4}	342,6 (218,3; 571,9) ^{2,3,4}	556,2 (498,7; 729,1) ^{1,2,4}	110,2 (56,4; 175,5) ^{2,3,4}	0,001
MCP-1, пг/мл	282,7 (264,2; 311,8) ⁴	292,6 (271,2; 309,8) ⁴	290,3 (268,1; 305,7) ⁴	179,3 (165,8; 202,5)	0,002
FGF-2, пг/мл	10,4 (6,2; 14,9) ^{2,4}	3,2 (1,1; 5,0) ^{1,3,4}	11,7 (9,8; 15,6) ^{2,4}	1,2 (0,9; 1,5)	0,005
TGF-β1, пг/мл	922,4 (875,7; 953,8) ^{2,4}	493,9 (449,6; 506,1) ^{1,3,4}	945,8 (868,3; 961,5) ^{2,4}	432,5 (411,3; 452,7)	0,005
Гиалуроновая кислота, нг/мл	185,4 (172,8; 196,3) ^{2,4}	67,3 (58,1; 82,4) ^{1,3,4}	179,2 (168,2; 194,4) ^{2,4}	29,6 (24,8; 33,7)	0,001
PIIINP, нг/мл	249,2 (225,1; 263,7) ^{2,4}	31,3 (22,4; 40,6) ^{1,3,4}	252,7 (231,4; 265,8) ^{2,4}	10,2 (8,8; 15,6)	0,001
MMP-1, пг/мл	235,2 (208,6; 254,9) ^{2,4}	191,6 (180,4; 201,6) ^{1,3}	228,7 (215,4; 262,6) ^{2,4}	187,3 (174,6; 192,5)	0,001
MMP-9, нг/мл	0,22 (0,19; 0,27) ^{2,3,4}	0,35 (0,28; 0,41) ^{1,3,4}	0,30 (0,25; 0,39) ^{1,2,4}	0,15 (0,11; 0,19)	0,007
IL-1β, пг/мл	4,8 (4,1; 5,3) ⁴	4,5 (4,0; 5,6) ⁴	4,9 (4,2; 5,5) ⁴	1,3 (0,9; 2,3)	0,001
СРБ, мг/л	32,6 (25,0; 43,9) ⁴	29,1 (26,4; 40,3) ⁴	30,5 (24,9; 41,6) ⁴	2,1 (0,5; 3,0)	0,001
Фибриноген, г/л	5,6 (4,5; 6,0) ⁴	5,5 (4,1; 5,9) ⁴	5,8 (4,2; 6,0) ⁴	3,1 (2,5; 3,9)	0,001

Примечание. GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1, FGF-2 – фактор роста фибробластов 2, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста бета 1, PIIINP – N-терминальный пептид проколлагена III, MMP-1 – матриксная металлопротеиназа 1, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9, IL – интерлейкин, СРБ – С-реактивный белок, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Достоверность различий: 1) с группой обострений ХОБЛ с вирусной инфекцией; 2) с группой обострений ХОБЛ с бактериальной инфекцией; 3) с группой обострений ХОБЛ с вирусно-бактериальной инфекцией; 4) с группой контроля.

циями IL-5 ($B = 1,85$, $p = 0,002$), эозинофильного катионного белка ($B = 1,72$, $p = 0,003$).

Методом многофакторной линейной регрессии установлены взаимосвязи молекулярных факторов с характеристиками фенотипа обострений ХОБЛ, а также стабильной ХОБЛ через 4 нед. после выписки из стационара.

В период вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ концентрации IL-5 были независимо взаимосвязаны с ОФВ1, DLco, приростом ОФВ1 после ингаляции бронхолитика и СДЛА ($B = -1,1$, $p = 0,024$, $B = -1,9$, $p = 0,001$, $B = 1,8$, $p = 0,001$, $B = 2,01$, $p = 0,001$ соответственно), концентрации FGF-2 – с DLco ($B = -1,4$, $p = 0,009$), фибриногена – с ОФВ1 ($B = -1,3$, $p = 0,005$), температурой тела ($B = 1,8$, $p = 0,0010$), СРБ – с температурой тела ($B = 1,9$, $p = 0,001$). При бактериальных обострениях наблюдали ассоциации фибриногена с ОФВ1 ($B = -1,8$, $p = 0,001$) и ООЛ/ОЕЛ ($B = 1,3$, $p = 0,025$), нейтрофильной эластазы – с ОФВ1 ($B = -1,4$, $p = 0,005$), MMP-9 – с ОФВ1 ($B = -1,2$, $p = 0,010$). При вирусно-бактериальных обострениях прослеживались ассоциации, характерные для вирусных обострений: IL-5 был предиктором ОФВ1 ($B = -1,1$, $p = 0,032$), DLco ($B = -1,7$, $p = 0,009$), прироста ОФВ1 после ингаляции бронхолитика ($B = 1,8$, $p = 0,001$), FGF-2 был взаимосвязан с DLco ($B = -1,3$, $p = 0,010$), фибриноген – с ОФВ1 ($B = -1,5$, $p = 0,002$), а также определены ассоциации содержания нейтрофильной эластазы в крови с ОФВ1 ($B = -1,4$, $p = 0,005$), как при нейтрофильных обострениях.

Взаимосвязи молекулярных факторов воспаления во время обострения с фенотипическими характеристиками ХОБЛ через 4 нед. после выписки из стационара были следующими (табл. 4). В группе вирус-ассоциированных обострений плазменная концентрация IL-5 была предиктором значений и прироста ОФВ1 после ингаляции бронхолитика в отдаленный период, концентрация фибриногена – ОФВ1, концентрация PIIINP и FGF-2 – диффузионной способности легких и парциального напряжения кислорода крови, СДЛА. Кроме того, СДЛА была взаимосвязана с уровнем MMP-1. При бактериальных обострениях концентрации нейтрофильной эластазы, MMP-9, фибриногена в острую фазу были ассоциированы с тяжестью бронхообструкции (ОФВ1), эмфиземы (ООЛ/ОЕЛ), диффузионной способности легких и парциального напряжения кислорода артериальной крови. Ассоциации в группе вирусно-бактериальных обострений определялись вирусной инфекцией.

Методом пропорциональных рисков Кокса определены ассоциации молекулярных факторов и повторных обострений в течение года после индексного события. При вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострениях увеличение концентрации IL-5, FGF-2 и PIIINP ассоциировано с увеличением вероятности последующих обострений. Для всех обострений отношения шансов (ОШ) равнялись 1,55 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,20–2,48), 2,04 (95% ДИ 1,73–2,91)

● **Таблица 4.** Взаимосвязи концентраций молекулярных факторов в крови во время обострения хронической обструктивной болезни легких с функцией легких и среднего давления в легочной артерии через 4 недели после выписки

● **Table 4.** The relationships of the blood levels of molecular factors during a COPD exacerbation with the lung function and mean pulmonary arterial pressure 4 weeks after hospital discharge

Прогнозируемый параметр	Молекулярные факторы	B	p	R ²	R ² , поправленный на авто-решаемость
Вирус-ассоциированные обострения					
ОФВ1	IL-5	1,23	0,005	0,53	0,42
	Фибриноген	1,39	0,001		
Увеличение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика	IL-5	1,69	0,001	0,82	0,76
DLco/Va	PIIINP	1,58	0,001	0,91	0,85
	FGF-2	1,42	0,001		
PaO ₂	PIIINP	1,34	0,004	0,83	0,76
	FGF-2	1,29	0,005		
СДЛА	PIIINP	1,50	0,001	0,92	0,90
	FGF-2	1,43	0,001		
	MMP-1	1,28	0,002		
Бактериальные обострения					
ОФВ1	Нейтрофильная эластаза	1,12	0,011	0,52	0,45
	MMP-9	1,28	0,009	0,62	0,59
	Фибриноген	1,14	0,021	0,58	0,41
ООЛ/ОЕЛ	Нейтрофильная эластаза	1,26	0,009	0,66	0,52
	MMP-9	1,31	0,007		
DLco/Va	Нейтрофильная эластаза	1,19	0,011	0,49	0,43
	MMP-9	1,22	0,017		
Вирусно-бактериальные обострения					
ОФВ1	IL-5	1,19	0,005	0,50	0,41
	Фибриноген	1,36	0,001		
Увеличение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика	IL-5	1,70	0,001	0,83	0,78
DLco	PIIINP	1,60	0,001	0,94	0,87
	FGF-2	1,47	0,001		
PaO ₂	PIIINP	1,32	0,005	0,80	0,72
	FGF-2	1,25	0,006		
СДЛА	PIIINP	1,52	0,001	0,95	0,91
	FGF-2	1,47	0,001		
	MMP-1	1,36	0,001		

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, DLco/Va – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, ООЛ/ОЕЛ – отношение остаточного объема легких к общей емкости легких, IL – интерлейкин, PIIINP – N-терминальный пептид проколлагена III, FGF-2 – фактор роста фибробластов 2, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста бета 1, MMP-1 – матриксная металлопротеиназа 1, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9.

и 2,27 (95% ДИ 1,38–2,84) соответственно, $p < 0,01$. Для тяжелых обострений ОШ составили 1,32 (95% ДИ 1,12–2,06), 1,95 (95% ДИ 1,48–2,73) и 2,01 (95% ДИ 1,30–2,49), $p < 0,01$. Не выявлено взаимосвязей молекулярных факторов, отличающих бактериальное обострение ХОБЛ, с вероятностью последующих обострений.

Таким образом, особенности воспаления, обусловленные вирусной или бактериальной этиологией, определяют клиничко-функциональные особенности обострения ХОБЛ и могут влиять на дальнейшее прогрессирование заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что обострения ХОБЛ неоднородны и различаются патогенетическими механизмами и клиническими проявлениями [14]. Одним из наиболее значимых факторов, определяющих паттерн воспаления во время обострения и в стабильную фазу ХОБЛ, является бактериальная и вирусная инфекция. У больных ХОБЛ вирусное поражение легких характеризуется тяжестью течения в сравнении со здоровыми, что подтверждает взаимодействия патогенетических механизмов ХОБЛ и воспалительного ответа на вирус [27].

Результаты данного исследования коррелируют с литературными. Вирус-ассоциированные обострения характеризовались увеличением в крови маркеров воспаления с эозинофилией, при этом выявлены взаимосвязи с видом вируса. Дополнительно в исследуемых группах с ним были взаимосвязаны маркеры воспаления с эозинофилией при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ.

У исследуемых пациентов при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ были выявлены максимальные концентрации профиброзных факторов – регуляторных молекул (FGF-2, TGF-β1) и маркеров активного синтеза белка фиброзной ткани – PIIINP, гиалуроновой кислоты. Из них FGF-2 и PIIINP влияли на снижение диффузионной способности легких, давление в легочной артерии и повторные обострения в отдаленном периоде. Учитывая отсутствие взаимосвязей с легочными объемами, можно предположить, что после вирус-ассоциированных обострений сохраняется существенное ремоделирование интерстициальной ткани легких. Полученные данные требуют дальнейшего исследования, особенно учитывая данные о персистенции грануляционной ткани у большинства пациентов и редком развитии истинного интерстициального фиброза после вирусного поражения легких у лиц без ХОБЛ [28].

IL-5 – фактор, определяющий активность воспаления с эозинофилией, – влиял на тяжесть и обратимость бронхообструкции, последующие обострения. Ранее было известно о взаимосвязи эозинофилии с риском обострений ХОБЛ [29]. Концентрации MMP-1 были взаимосвязаны со значениями давления в легочной артерии в отдаленном периоде после вирус-ассоциированного обострения. Известно, что MMP-1 участвует в процессах сосудистого ремоделирования большого круга кровообращения [30], что может объяснять полученные данные.

При бактериальных обострениях преобладала активность протеолитических ферментов и острофазовых показателей, эти же факторы были ассоциированы с тяжестью бронхообструкции и эмфиземы, диффузионной способности легких в последующем.

Молекулярный паттерн системного воспаления при вирусно-бактериальных обострениях представлял собой сочетание факторов, связанных с ответом на вирусы и бактерии. При этом на фенотип ХОБЛ в отдаленном периоде влияли IL-5, фибриноген, PIINP и FGF-2, как и при вирус-ассоциированных обострениях без бактериальной инфекции. Возможно, что респираторные вирусы способны модифицировать паттерн персистирующего воспаления, составляющего основу патогенеза ХОБЛ, и эти изменения сохраняются после купирования обострения.

Выводы

1. Воспаление при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ, в сравнении с обострениями, связанными с бактериальной инфекцией, отличается высокими концентрациями в крови эозинофильного катионного белка, IL-5, FGF-2, TGF- β 1, гиалуроновой кислоты, PIINP, MMP-1.

2. Обострения ХОБЛ, ассоциированные с бактериальной инфекцией, характеризуются высокими концентрациями нейтрофильной эластазы, GM-CSF, MMP-9.

3. В период вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ концентрации IL-5 независимо взаимосвязаны с ОФВ1, DLco, приростом ОФВ1 после ингаляции бронхолитика и СДЛА, концентрации FGF-2 – с DLco, фибриногена – с ОФВ1, температурой тела, СРБ – с температурой тела. При вирусно-бактериальных обострениях IL-5 является предиктором ОФВ1, DLco, прироста ОФВ1 после ингаляции бронхолитика, FGF-2 – DLco, фибриноген – ОФВ1, нейтрофильная эластаза – ОФВ1.

4. Концентрации цитокинов крови в период вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений взаимосвязаны с клинико-функциональными параметрами через 4 нед. после регресса обострения: IL-5 – с ОФВ1, приростом ОФВ1 после ингаляции бронхолитика и последующими обострениями, фибриноген – с ОФВ1, PIINP и FGF-2 – с диффузионной способностью легких, парциальным напряжением кислорода крови, СДЛА и последующими обострениями, MMP-1 – с СДЛА.



Поступила / Received 02.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2022

Принята в печать / Accepted 25.07.2022

Список литературы / References

- MacDonald M.I., Osadnik C.R., Bulfin L., Leahy E., Leong P., Shafuddin E. et al. MULTI-PHACET: multidimensional clinical phenotyping of hospitalised acute COPD exacerbations. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00198–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00198-2021>.
- Jafarnejad H., Moghooei M., Mostafaei S., Salimian J., Azimzadeh Jamalkandi S., Ahmadi A. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb Pathog.* 2017;113:190–196. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.021>.
- Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1265–1273. <https://doi.org/10.2147/COPD.S306916>.
- Lee H.W., Sim Y.S., Jung J.Y., Seo H., Park J.W., Min K.H. et al. A multicenter study to identify the respiratory pathogens associated with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2022;85(1):37–46. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0080>.
- Polverino F., Kheradmand F. COVID-19, COPD, and AECOPD: Immunological, epidemiological, and clinical aspects. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:627278. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.627278>.
- Huebner S.T., Henny S., Giezendanner S., Brack T., Brutsche M., Chhajed P. et al. Prediction of acute COPD exacerbation in the Swiss multicenter COPD cohort study (TOPDOCS) by clinical parameters, medication use, and immunological biomarkers. *Respiration.* 2022;101(5):441–454. <https://doi.org/10.1159/000520196>.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67(11):957–963. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201518>.
- Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А. и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология.* 2020;30(1):42–52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>.
- Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А. et al. Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2020;30(1):42–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>.
- Rhodes K., Jenkins M., de Nigris E., Aurivillius M., Ouwens M. Relationship between risk, cumulative burden of exacerbations and mortality in patients with COPD: modelling analysis using data from the ETHOS study. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01616-7>.
- Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В., Чучалин А.Г. Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2018;28(4):446–452. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452>.
- Soe A.K., Avdeev S.N., Nurallieva G.S., Gaynitdinova V.V., Chuchalin A.G. Predictors of poor outcomes in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2018;28(4):446–452. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452>.
- Luo Z., Zhang W., Chen L., Xu N. Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios for 28-Day Mortality of Patients with AECOPD. *Int J Gen Med.* 2021;14:2839–2848. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S312045>.
- Cao Y., Xing Z., Long H., Huang Y., Zeng P., Janssens J.P., Guo Y. Predictors of mortality in COPD exacerbation cases presenting to the respiratory intensive care unit. *Respir Res.* 2021;22(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01657-4>.
- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология.* 2021;31(5):551–561. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561>.
- Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019). *Pulmonologiya.* 2021;31(5):551–561. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561>.
- Jones T.P.W., Brown J., Hurst J.R., Vancheeswaran R., Brill S. COPD exacerbation phenotypes in a real-world five year hospitalisation cohort. *Respir Med.* 2020;167:105979. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105979>.
- Ritchie A.I., Wedzicha J.A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):421–438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>.
- Li T., Gao L., Ma H.X., Wei Y.Y., Liu Y.H., Qin K.R. et al. Clinical value of IL-13 and ECP in the serum and sputum of eosinophilic AECOPD patients. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(14):1290–1298. <https://doi.org/10.1177/1535370220931765>.
- Ji S., Dai M.Y., Huang Y., Ren X.C., Jiang M.L., Qiao J.P. et al. Influenza A virus triggers acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by increasing proinflammatory cytokines secretion via NLRP3 inflammasome activation. *J Inflamm (Lond).* 2022;19(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12950-022-00305-y>.
- Wronski S., Beinke S., Obernolte H., Belyaev N.N., Saunders K.A., Lennon M.G. et al. Rhinovirus-induced human lung tissue responses mimic chronic obstructive pulmonary disease and asthma gene signatures. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;65(5):544–554. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0337OC>.
- Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1265–1273. <https://doi.org/10.2147/COPD.S306916>.
- Thulborn S.J., Mistry V., Brightling C.E., Moffitt K.L., Ribeiro D., Bafadhel M. Neutrophil elastase as a biomarker for bacterial infection in COPD. *Respir Res.* 2019;20(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1145-4>.

21. Chakrabarti A., Mar J.S., Choy D.F., Cao Y., Rathore N., Yang X. et al. High serum granulocyte-colony stimulating factor characterises neutrophilic COPD exacerbations associated with dysbiosis. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00836–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00836-2020>.
22. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356–392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
23. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):356–392. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
24. Weissler J.C., Adams T.N. Eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2021;199(6):589–595. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00492-0>.
25. Chen X.R., Wang D.X. Serum MCP-1 and NGAL play an important role in the acute inflammatory event of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2021;18(4):425–431. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1954151>.
26. Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R., Volckaert T., De Langhe S.P., Thannickal V.J. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med.* 2019;65:56–69. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.08.004>.
27. Zhang Y., Li Y., Ye Z., Ma H. Expression of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and changes in alveolar septa in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit.* 2020;26:e925278. <https://doi.org/10.12659/MSM.925278>.
28. Johansen M.D., Mahub R.M., Idrees S., Nguyen D.H., Mierniczek S., Pathinayake P. et al. Increased SARS-CoV-2 infection, protease and inflammatory responses in COPD primary bronchial epithelial cells defined with single cell RNA-sequencing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1901OC>.
29. Baldi B.G., Fabro A.T., Franco A.C., Machado M.H.C., Prudente R.A., Franco E.T. et al. Clinical, radiological, and transbronchial biopsy findings in patients with long COVID-19: a case series. *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210438. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210438>.
30. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A., Calverley P.M., Rennard S.I., Richter K., Fagerås M. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117–126. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7).
31. Rana R., Huang T., Koukos G., Fletcher E.K., Turner S.E., Shearer A. et al. Noncanonical matrix metalloprotease 1-protease-activated receptor 1 signaling drives progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):1368–1380. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310967>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Шагина Л.А.

Написание текста – Шагина Л.А., Котова О.С., Шагин И.С., Герасименко Д.А.

Сбор и обработка материала – Шагина Л.А., Шагин И.С., Котова О.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Герасименко Д.А., Лихенко-Логвиненко К.В.

Анализ материала – Шагина Л.А., Шагин И.С., Котова О.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Герасименко Д.А., Лихенко-Логвиненко К.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Lyubov A. Shpagina

Text development – Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova, Ilya S. Shpagin, Dmitriy A. Gerasimenko

Collection and processing of material – Lyubov A. Shpagina, Ilya S. Shpagin, Olga S. Kotova, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Evgeniy M. Loktin, Anastasiya A. Rukavitsyna, Ekaterina V. Anikina, Natalya V. Kamneva, Dmitriy A. Gerasimenko, Kristina V. Likhenko-Logvinenko

Material analysis – Lyubov A. Shpagina, Ilya S. Shpagin, Olga S. Kotova, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Evgeniy M. Loktin, Anastasiya A. Rukavitsyna, Ekaterina V. Anikina, Natalya V. Kamneva, Dmitriy A. Gerasimenko, Kristina V. Likhenko-Logvinenko

Информация об авторах:

Шагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>; lashpagina@gmail.com

Котова Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>; ok526@yandex.ru

Шагин Илья Семенович, д.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>; doctor_ilya@mail.ru

Герасименко Дмитрий Алексеевич, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>; mkb-2@yandex.ru

Кузнецова Галина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>; doktor67@list.ru

Кармановская Светлана Александровна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>; mkb-2@yandex.ru

Локтин Евгений Михайлович, д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-7370-6958>; mkb-2@yandex.ru

Рукавицына Анастасия Александровна, ассистент кафедры сестринского дела лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-9342-4416>; mkb-2@yandex.ru

Аникина Екатерина Валентиновна, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>; mkb-2@yandex.ru

Камнева Наталья Вадимовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>; mkb-2@yandex.ru

Лихенко-Логвиненко Кристина Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет; 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-6058-0807>; mkb-2@yandex.ru

Information about the authors:

Lyubov A. Shpagina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>; lashpagina@gmail.com

Olga S. Kotova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>; ok526@yandex.ru

Ilya S. Shpagin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>; doctor_ilya@mail.ru

Dmitriy A. Gerasimenko, Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>; mkb-2@yandex.ru

Galina V. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>; doktor67@list.ru

Svetlana A. Karmanovskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>; mkb-2@yandex.ru

Evgeniy M. Loktin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7370-6958>; mkb-2@yandex.ru

Anastasiya A. Rukavitsyna, Assistant of the Department of Nursing, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9342-4416>; mkb-2@yandex.ru

Ekaterina V. Anikina, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>; mkb-2@yandex.ru

Natalya V. Kamneva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>; mkb-2@yandex.ru

Kristina V. Likhenko-Logvinenko, Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University; 21, Polzunov St., Novosibirsk, 630051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6058-0807>; mkb-2@yandex.ru

Бронхиальная астма: фокус на приверженность ингаляционной терапии

О.В. Фесенко, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>, ofessenko@mail.ru

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

Резюме

Растущая заболеваемость, тяжелые обострения, риски летального исхода делают бронхиальную астму актуальной проблемой здравоохранения. Эффективный контроль заболевания признан главной целью современной терапии. Исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом, демонстрируют низкий уровень контроля бронхиальной астмы у большинства больных. Важным условием достижения контроля является приверженность больной терапии. Более высокие показатели приверженности лечению и, как следствие, повышение качества жизни зафиксировано у пациентов, получающих базисную терапию, предусматривающую однократную в течение дня ингаляцию. Комбинированный порошковый ингалятор длительного действия флутиказона фуроат /вилантерол является одним из современных препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность. Препарат продемонстрировал достоверное улучшение функции легких и снижение частоты обострений астмы. Особого внимания заслуживают результаты рандомизированного клинического исследования, выполненного в реальной (повседневной) клинической практике. Это форма исследования характеризуется неизбирательностью, т. е. включением широкой группы больных независимо от степени тяжести, сопутствующих заболеваний и образа жизни. Данный подход был использован в исследовании, получившем название «Солфордское исследование легких». В него включались пациенты, страдающие бронхиальной астмой и получающие постоянную поддерживающую терапию ингаляционными глюкокортикостероидами или их комбинациями из центров первичной медико-санитарной помощи. Исследование продолжалось в течение 52 нед. В первую группу вошли пациенты, проводившие лечение комбинацией флутиказона фуроатом/вилантеролом. Больные 2-й группы продолжали получать исходную базисную терапию. Лучший ответ наблюдался при лечении комбинацией флутиказона фуроата/вилантерола. Он сохранялся во всех подгруппах, в которых проводился анализ, и не зависел от статуса курения, исходной степени снижения контроля, количества тяжелых обострений за последний год. Повышает приверженность лечению однократный прием и удобное, интуитивно простое средство доставки. Ингалятор требует минимальной координации, активируется одним движением и снабжен понятным счетчиком доз.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, приверженность лечению, флутиказона фуроат, вилантерол

Для цитирования: Фесенко О.В. Бронхиальная астма: фокус на приверженность ингаляционной терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(18):40–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-40-48>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Bronchial asthma: focus on adherence to inhaled therapy

Oxana V. Fesenko, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>, ofessenko@mail.ru

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

Abstract

The rising incidence of the disease, severe exacerbations, and risks of death make bronchial asthma an urgent public health problem. Effective control of the disease is recognised as the main goal of modern therapy. Studies conducted in our country and abroad show a low level of bronchial asthma control in most patients. An important condition for achieving control is the patient's adherence to therapy. Higher adherence rates and, consequently, improved quality of life have been recorded in patients receiving baseline therapy, which involves a single inhalation per day. The long-acting combination powder inhaler fluticasone furoate/vilanterol is one of the modern drugs with proven efficacy and safety. The drug has been shown to significantly improve lung function and reduce the frequency of asthma exacerbations. Of particular note are the results of a randomised clinical trial carried out in real (everyday) clinical practice. This form of study is non-selective, i.e. it includes a wide group of patients regardless of severity, comorbidities and lifestyle. This approach was used in a study called the Salford Lung Study. It included patients with bronchial asthma who were receiving ongoing maintenance therapy with inhaled glucocorticosteroids or combinations thereof from primary care centres. The study lasted for 52 weeks. The first group consisted of patients treated with the fluticasone furoate/vilanterol combination. Group 2 patients continued to receive baseline therapy. The best response was observed with the fluticasone furoate/vilanterol combination. It was maintained in all subgroups analyzed and was independent of smoking status, baseline control reduction, and number of severe exacerbations in the past year. Adherence to treatment is improved by a single dose and a convenient, intuitive means of delivery. The inhaler requires minimal coordination, is activated with a single movement and has an easy-to-understand dose counter.

Keywords: bronchial asthma, control, adherence to treatment, fluticasone furoate, vilanterol

For citation: Fesenko O.V. Bronchial asthma: focus on adherence to inhalation therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-40-48>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Растущая заболеваемость, инвалидизация, тяжелые обострения, приводящие в т. ч. к летальным исходам, делают бронхиальную астму (БА) актуальной проблемой здравоохранения. Люди всех возрастов страдают этим заболеванием¹. Исследования патоморфологии и патофизиологии БА, а также разработки фармацевтических компаний принципиально изменили подходы к диагностике и терапии БА. Международный опыт регулярно обобщается в документе, получившем название «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA)¹. Эффективный контроль заболевания признан главной целью терапии. Это многогранное понятие, подразумевающее функциональную стабильность, отсутствие приступов затрудненного дыхания, полноценный сон, нормальную физическую активность, отсутствие пропусков работы или посещения учебного заведения¹.

ПРОБЛЕМА НЕДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ВО ВСЕМ МИРЕ

Проведенный в странах Европы опрос 8 000 пациентов продемонстрировал низкий уровень контроля БА. Выяснилось, что только у 20% пациентов БА хорошо контролируется. В 36% отмечается частично контролируемая форма заболевания, в 45% – неконтролируемая. Среди больных с установленной неконтролируемой формой заболевания 44% пациентов в течение последних 12 мес. использовали пероральные стероиды, 24% совершали визиты в отделения скорой помощи, а 12% были госпитализированы в связи с обострением заболевания [1].

Согласно результатам исследования НИКА, проведенного в нашей стране и охватившего 3 124 больных, только 21% российских пациентов с БА достигают полного контроля заболевания. Частично контролируемая БА диагностирована у 19% больных. В 60% случаях зафиксировано неконтролируемое течение заболевания [2]. Интересные данные были получены по трактовке состояния контроля БА среди врачей и пациентов. Исследователи оценивали уровень контроля параллельно тремя методами. Во-первых, была проведена независимая оценка степени контроля в каждом случае болезни в точном соответствии с критериями GINA на основании данных, предоставленных больными при ответах на вопросы анкеты и показателях спирометрии. Во-вторых, каждый врач оценивал уровень контроля,

опираясь на свои представления о заболевании и собственный опыт. Наконец, больным было предложено ответить на вопрос о том, как, по их мнению, контролируется заболевание. Результаты показали, что и врачи, и больные склонны переоценивать уровень контроля БА. Так, лечащие врачи диагностировали неконтролируемую БА только у 18% пациентов, а больные указали на отсутствие контроля лишь в 9% случаев. Таким образом, врачи и больные в большинстве случаев неправильно трактуют понятие контроля БА, что неизбежно приводит к назначению недостаточной терапии и может существенно увеличивать риск обострений астмы [2].

Какие направления могут способствовать улучшению контроля БА? Роль клинических факторов (точный диагноз, адекватная терапия, ориентированная на пациента, правильная оценка ответа на терапию) никогда не вызывала сомнений. Доступность терапии также является очевидным способом улучшения контроля БА. Важным условием достижения контроля является образованность пациента, осведомленность о своем заболевании, а также приверженность больного терапии².

РОЛЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Термин «приверженность лечению», предложенный в 2014 г., означает степень, в которой пациент следует плану лечения, включая соблюдение режима приема лекарств и изменение образа жизни [3]. Существует множество причин низкой приверженности к базисной терапии БА [4]. Важным фактором, определяющим приверженность лечению, является удобный режим приема лекарственного средства.

Исследование зависимости частоты дозирования лекарственного препарата и приверженности к лечению у пациентов с различными хроническими заболеваниями показало, что процент приверженности средствам, назначаемым чаще, чем один раз в день, значительно ниже по сравнению с однократным режимом [5]. Так, приверженность к продолжению лечения при двукратном приеме снижается по сравнению с однократным на 13,1%, при трехкратном – на 24,9% и на 23,1% – при четырехкратном использовании [5]. БА не является исключением. Интернет-опрос японских пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, показал, что частота введения препарата обуславливает большую часть трудностей (до 54,8%), возникающих во время лечения [6]. При этом подавляющее большинство больных (83,2%) высказались в пользу

¹ Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guidefor-asthma-management-and-prevention>.

² Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guidefor-asthma-management-and-prevention>.

однократного приема лекарств в течение суток [6]. Несоблюдение режима лечения астмы приводит к потере контроля над заболеванием, увеличению частоты обострений и госпитализаций [7].

Частота дозирования, по-видимому, является важной переменной при определении приверженности лечению БА.

Более высокие показатели приверженности лечению и, как следствие, повышение качества жизни на 20% зафиксировано у пациентов, получающих базисную терапию, предусматривающую однократную ингаляцию. Пациенты, принимающие базисную терапию дважды в день, продемонстрировали снижение приверженности к лечению. Улучшение качества жизни отметили лишь 14% пациентов этой группы [7].

Результаты исследования по оценке приверженности терапии БА в нашей стране показали, что каждый десятый больной не имеет представления о режиме дозирования или не умеет правильно обращаться с ингалятором. В 68,7% больные БА периодически по разным причинам прекращают выполнять ингаляции средств базовой терапии, а в 75,5% случаев – спорадически забывают принимать ингаляционные глюкокортикостероидные препараты (ИГКС), являющиеся основой противовоспалительной терапии БА [2].

ИГКС ИГРАЮТ ПРОТЕКТИВНУЮ РОЛЬ ПРИ БА НЕЗАВИСИМО ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

На протяжении последних лет получены убедительные данные о главной протективной роли ИГКС при БА независимо от степени тяжести заболевания³. Это расширило показания к назначению ИГКС в качестве поддерживающей и профилактической терапии на всех этапах лечения.

Доказано, что у пациентов, страдающих БА и получающих ИГКС, значительно снижается реакция на провоспалительные стимулы, фиксируется более низкая концентрация NO в выдыхаемом воздухе, что надежно обеспечивает снижение гиперреактивности бронхов³. Длительный прием ИГКС препятствует процессу ремоделирования дыхательных путей и формированию необратимой бронхиальной обструкции. Так, толщина ретикулярной пластинки базальной мембраны при постоянном использовании флутиказона пропионата на протяжении 12 мес. характеризовалась достоверным ($p < 0,005$) уменьшением размера [8].

Флутиказона фураат (ФФ) – это ИГКС с возможностью назначения 1 раз в сутки. Это принципиально новая молекула. В исследованиях, выполненных *in vitro*, она продемонстрировала самое высокое среди всех ИГКС сродство к глюкокортикостероидным рецепторам [9]. Этот показатель у ФФ на 33% больше, чем у мометазона фураата, и приблизительно в 3 раза выше, чем у будесонида [9]. Это обеспечивает возможность эффективного использования ФФ при однократном приеме.

Эффективность и безопасность ФФ были подтверждены при однократном ежедневном приеме у пациентов

с БА в мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (табл. 1) [10–18].

Эффективность терапии, ее безопасность и приверженность лечению БА выше при применении ИГКС в сочетании с β_2 -агонистом длительного действия (ДДБА) [19].

КОМБИНАЦИЯ ИГКС С ДДБА – ОСНОВА ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Механизм благоприятного сочетания ИГКС и ДДБА хорошо изучен. Усиление активности комбинации ИГКС и ДДБА, превосходящей по своей эффективности действие отдельных компонентов, полностью соответствует фармакологическому определению синергизма. ИГКС, активируя глюкокортикоидный рецептор, увеличивают количество β_2 -адренорецепторов, экспрессированных на клеточной мембране, а также препятствуют снижению функциональной чувствительности рецептора к β_2 -агонистам. ДДБА, в свою очередь, через стимуляцию β_2 -адренорецепторов повышают чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, ускоряют их перемещение в клеточное ядро и длительность пребывания в ядре, усиливая, таким образом, противовоспалительный эффект⁴.

Вилантерол (ВИ) – современный высокоселективный β_2 -агонист. Он характеризуется более высокой, чем формотерол и индакатерол, уровнем селективности к β_2 -адренорецепторам, что обеспечивает увеличение продолжительности действия на β_2 -рецептор, более низкую системную экспозицию и благоприятный профиль безопасности. Действие препарата начинается через 5,8 мин после ингаляции и длится 24 ч, что обеспечивает так называемый ультрадлительный бронхолитический эффект [20]. Основные клинические исследования с использованием ингаляционного вилантерола при БА представлены в табл. 2 [21–25].

Одновременное применение ингаляционной комбинации ДДБА с ИГКС не только снижает повышенный риск применения ДДБА, но и значительно уменьшает симптомы БА, необходимость использования препаратов «скорой помощи», улучшает функциональные показатели [26]. Масштабное исследование, обобщившее результаты наблюдения за 2 019 пациентами с БА в возрасте 12 лет и старше, у которых было зафиксировано по крайней мере одно обострение заболевания в предыдущем году, продолжавшееся до 78 нед., показало существенное снижение риска обострений и улучшение функции легких на фоне базисной терапии комбинацией «ИГКС + ДДБА» по сравнению с монотерапией ИГКС [10].

Также клиническими исследованиями доказано, что приверженность лечению БА выше при применении ИГКС в сочетании с ДДБА, чем при монотерапии ИГКС [19].

Поэтому в последнем пересмотре рекомендаций GINA значительно расширены показания для использования комбинации ИГКС с ДДБА⁴.

³ Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guidefor-asthma-management-and-prevention>.

⁴ Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guidefor-asthma-management-and-prevention>.

● **Таблица 1.** Основные клинические исследования ингаляционного флутиказона фууроата при бронхиальной астме
 ● **Table 1.** Main clinical studies of inhaled fluticasone furoate in bronchial asthma

Ссылка	Число пациентов	Дизайн	Результаты	Выводы
[10]	598	ФФ (20, 50, 100 или 200 мкг) ежедневно П ежедневно × 8 нед.	ФФ 50–200 мкг улучшил ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем	ФФ 50–200 мкг продемонстрировал зависимость ответа от дозы, при этом 100–200 мкг были оптимальными дозами
[11]	646	ФФ (200 или 400 мкг) один раз каждое утро, ФФ (200 или 400 мкг) один раз каждый вечер или ФФ (200 мкг) два раза в день по сравнению с П × 8 нед.	Все дозы ФФ улучшали ОФВ1 по сравнению с П; ФФ 400 мкг один раз каждый вечер и ФФ 200 мкг два раза в день демонстрировали аналогичную эффективность	Хорошая переносимость без значительных побочных эффектов. Обе дозы ФФ (200 или 400 мкг) были эффективнее П в улучшении ОФВ1; ФФ 200 мкг два раза в день = 400 мкг ФФ
[12]	190	ФФ (100 мкг) два раза в день, ФФ (200 мкг) ежедневно, ФП (100 мкг) два раза в день, ФП (200 мкг) ежедневно или П × 3–28 дневных периодов с перекрестным дизайном	ФФ (200 мкг) в день не уступал ФФ (100 мкг) дважды в день при оценке ОФВ1. Все дозы ФФ и ФП превосходили П в улучшении ОФВ1	Не было выявлено значительных нежелательных явлений; ФФ (200 мкг) в сутки был более эффективным, чем П, и не уступал той же дозе два раза в день
[13]	627	ФФ (200, 400, 600 или 800 мкг) один раз каждый вечер или ФП (500 мкг) два раза в день по сравнению с П один раз каждый вечер × 8 нед.	Все дозы ФФ один раз в день и ФП два раза в день значительно превосходили П в улучшении ОФВ1. Кандидоз полости рта возникал чаще при ФФ (800 мкг), чем при П	Дозы ФФ 200 мкг в день являются оптимальными
[14]	575	ФФ (100 мкг) один раз каждое утро или ФФ (100–250 мкг) один раз каждый вечер или П один раз каждое утро или один раз каждый вечер × 4 нед.	Все дозы ФФ статистически улучшали РЕФ по сравнению с П	ФФ 100 мкг один раз утром или один раз каждый вечер, по-видимому, дает сопоставимое улучшение РЕФ по сравнению с плацебо, принимаемым один раз утром или один раз вечером
[15]	343	ФФ (100 мкг) один раз каждый вечер, ФП (250 мкг) два раза в день или П два раза в день	Как ФФ один раз в день, так и ФП дважды значительно улучшали утреннюю ОФВ1 в течение 24 нед. по сравнению с П. На фоне лечения обострения астмы были ниже при использовании ФФ (3%), ФП (2%), чем П (7%)	ФФ (100 мкг) один раз каждый вечер приводил к улучшению ОФВ1, сопоставимому с тем, что наблюдалось при применении ФП (250 мкг) два раза в день с аналогичным профилем безопасности
[16]	239	ФФ (100 мкг) один раз каждый вечер, ФФ (200 мкг) один раз каждый вечер × 24 нед.	Обе дозы ФФ привели к значительному увеличению ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем	Обе дозы ФФ привели к улучшению ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем
[17]	351	ФФ (50 мкг) один раз каждый вечер, ФП (100 мкг) × 2 раза в день или П × 2 раза в день в течение 24 нед.	Не наблюдалось значительного улучшения ОФВ1 при использовании ФФ (50 мкг) ежедневно вечером, но улучшение было значительным при ФП (100 мкг) два раза в день	ФП (100 мкг) два раза в день, по сравнению с ФФ (50 мкг) один раз каждый вечер улучшает ОФВ1
[18]	248	ФФ (50 мкг) один раз каждый вечер или П один раз каждый вечер × 12 нед.	Значительное увеличение прироста ОФВ1 наблюдалось после ФФ (50 мкг) по сравнению с П. Значительное сокращение использования ингаляторов «скорой помощи» наблюдалось при использовании ФФ по сравнению с Р. НЯ < 1% (ФФ), < 3 (П)	ФП (50 мкг), принимаемый один раз вечером, улучшает показатель ОФВ1 и сокращает использование ингаляторов «скорой помощи» по сравнению с П

Примечание: ФФ – флутиказона фууроат, ФП – флутиказона пропионат, П – плацебо, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, РЕФ – пиковая скорость выдоха, НЯ – нежелательные явления, САЛ – сальметерол

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ ФЛУТИКАЗОНА ФУРОАТА/ВИЛАНТЕРОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Комбинация флутиказона фууроата/вилантерола зарегистрирована в нашей стране под торговым названием Релвар Эллипта. Препарат зарегистрирован в двух комбинациях, отличающихся по содержанию ФФ: низкой дозе – 22/92 мкг и высокой дозе 22/184 мкг⁵.

Согласно GINA 2021, ВИ/ФФ 22/92 мкг назначается на 3-й и 4-й ступени лечения, ВИ/ФФ 22/184 мкг – на 4-й и 5-й ступени⁶.

Безопасность различных доз этого ингаляционного препарата была изучена в международных исследованиях с включением здоровых добровольцев, принадлежащих разным этническим группам, пациентов с нарушением функции почек и печени, больных БА [27–30]. Результаты убедительно свидетельствовали в пользу ста-

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Релвар Эллипта» (порошок для ингаляций дозированный). Регистрационное удостоверение № ЛП 002451 от 14.04.2020.

⁶ Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention>.

● **Таблица 2.** Основные клинические исследования ингаляционного вилантерола при бронхиальной астме
 ● **Table 2.** Main clinical studies of inhaled vilanterol in bronchial asthma

Автор	Число пациентов	Дизайн	Результаты	Выводы
[21]	201	Пациенты с БА, здоровые добровольцы и пациенты с ХОБЛ – ВИ (6,25, 25, 50 или 100 мкг) ежедневно по сравнению с П ежедневно × 14 дней	Отсутствие изменений ЭКГ, уровня глюкозы, калия. Все дозы приводили к улучшению до 24 ч у пациентов с астмой или ХОБЛ	ВИ хорошо переносится и улучшает ОФВ ₁ в течение 24 ч
[22]	614	Пациенты с астмой, получающие ИГКС + ВИ (3, 6,25, 12,5, 25 или 50 мкг) один раз каждый вечер или П один раз каждый вечер, × 28 дней	Статистически значимый эффект ВИ доза – ответ, оцениваемый по ОФВ ₁ , по сравнению с П. Хорошая переносимость	Однократная ингаляционная доза ВИ (12,5–50 мкг) приводит к пролонгированной бронходилатации, сохраняющейся в течение не менее 24 ч
[23]	75	Пациенты с БА, получавшие ВИ (6,25, 12,5 или 25 мкг) один раз каждый вечер или ВИ (6,25 мкг) два раза в день или П один раз каждый вечер × 7 дней	Все дозы ВИ показали статистически значимое увеличение ОФВ ₁ по сравнению с П. Низкая частота НЯ. Доза ВИ (6,25 мкг) два раза в день и ВИ (12,5 мкг) один раз в вечер сопровождались аналогичными изменениями ОФВ ₁	ВИ при однократной в день ингаляции, по-видимому, является эффективным бронходилататором у пациентов с БА
[24]	347	Пациенты с БА, получающие ИГКС + ВИ (25 мкг) один раз каждый вечер или САЛ (50 мкг) два раза в день, по сравнению с П два раза в день × 12 нед.	Улучшение показателя ОФВ ₁ во всех трех группах. Прирост ВИ (359 мл), САЛ (283 мл) и П (289 мл): одинаково хорошая переносимость	Исследование не выявило различий между ВИ и САЛ по сравнению с П
[25]	28	Пациенты с БА в возрасте 5–11 лет, получающие ИГКС + П или ВИ (25 мкг) × 1, затем 7-дневный перерыв, затем прием один раз каждое утро × 7 дней, затем новый цикл, но с другим препаратом	НЯ – 33% при использовании ВИ и 23% – П. Серьезных НЯ не было. Не выявлено возрастных изменений фармакокинетики. Отсутствие клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений, интервала QTc, уровня глюкозы или калия	ВИ хорошо переносится, его фармакокинетический профиль не зависит от возраста и пола

бильной фармакокинетики и фармакодинамики препарата, а также его высокой безопасности.

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом печени, ответственным за метаболизм как ФФ, так и ВИ. ФФ метаболизируется путем гидролиза сложных эфиров с образованием 17 бета-карбоновой кислоты и потерей 5-фторметилкарбоната, ВИ – путем О-деалкилирования [28]. При исследовании безопасности новых препаратов нередко изучается их взаимодействие с кетоконазолом, который рассматривается в роле «зонда» и используется для оценки потенциального ингибирования метаболизма CYP3A4 [31]. Результаты работы R. Kampsford et al. показали, что ежедневное введение кетоконазола в дозе 400 мг на фоне ингаляций ВИ (25 мкг) не оказывает влияния на фармакодинамические или фармакокинетические характеристики ВИ. Назначение на протяжении 11 дней таблетированного кетоконазола в дозе 400 мг с подключением с 5-го по 11-й день ингаляционной комбинации ФФ (200 мкг)/ВИ (25 мкг) также не сопровождалось статистически значимыми функциональными или клиническими значимыми нежелательными эффектами, такими как изменение частоты сердечных сокращений или уровня калия [29].

Эффективность комбинации ФФ/ВИ в качестве базисного средства лечения БА оценивалась по способности препарата подавлять гиперреактивность дыхательных путей. Для этого была выполнена серия бронхопровокационных тестов с различными аллергенами и метахолином. В одном из них пациенты были рандомизированы в 4 группы: ингаляции ФФ (100 мкг), ВИ (25 мкг),

ФФ (100 мкг)/ВИ (25 мкг) и плацебо [31]. Наименьшие показатели снижения ОФВ₁ после ингаляции провокационного аллергена в течение 2 ч были зарегистрированы на фоне использования комбинации ФФ/ВИ (-0,614 Л, 95% ДИ = от -0,858 до -0,370), а наибольшие – при использовании плацебо (-1,091 Л, 95% ДИ = от -1,344 до -0,837).

Моделирование поздней астматической реакции было выполнено в бронхопровокационном тесте с метахолином. Средневзвешенное значение ОФВ₁ через 4–10 ч было снижено в группе плацебо (-466 мл, 95% ДИ = от -589 до -343) и фактически увеличилось в группе ФФ (100 мкг; 18 мл, 95% ДИ = от -89 до 125) и ФФ/ВИ (18 мл, 95% ДИ = от -89 до 124). Таким образом, использование комбинации ФФ/ВИ обеспечило статистически значимую защиту от развития бронхоспазма по сравнению с отдельными компонентами и плацебо [32].

Приверженность лечению БА при использовании комбинации ФФ/ВИ определяется также удобством времени ингаляций. Пациенты могут приспособить терапию БА к своей жизни, используя ее однократно утром или вечером без ущерба эффективности [33].

Этот вывод основан на результатах 12-недельного плацебо-контролируемого исследования мониторинга ОФВ₁ при разных режимах ингаляции препарата (утро, вечер). Суточное исследование динамики ОФВ₁ не выявило достоверных различий, связанных со временем ингаляции. Это позволяет рекомендовать использование ФФ/ВИ в любое время суток. Возможность гибкого графика применения улучшает соблюдение режима лечения и управление симптомами БА. При этом возможность применения препарата для лечения бронхиальной астмы

ближе к ночи очень важна, т. к. именно в это время суток снижается функция легких и ухудшаются симптомы заболевания [34].

Основные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности комбинации ФФ/ВИ при БА представлены в *табл. 3* [27, 34–43]. Особенности средства доставки также должны учитываться при обсуждении вопроса повышения приверженности лечению БА.

ИНГАЛЯТОР ЭЛЛИПТА УДОБЕН И ИНТУИТИВНО ПРОСТ

Для повышения приверженности терапии важно иметь ввиду характеристики средства доставки. Ингалятор должен быть прост в использовании, требовать минимальной координации и минимального обслуживания. Этим критериям соответствует ингалятор Эллипта. Прибор активируется одним движением и снабжен понятным счетчиком доз. Проведенные исследования демонстрируют стабильно низкую частоту критических ошибок (4–6%) при его использовании.

При этом частота критических ошибок для ингаляторов, с которыми проводилось сравнение, была выше, чем для Эллипта. Различие достигало статистической значимости по сравнению с ингалятором Турбухалер (5% против 33%; $P < 0,001$) [44].

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА РЕЛВАР ЭЛЛИПТА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Для оценки эффективности и безопасности ингаляционного препарата особую ценность представляют рандомизированные клинические исследования (РКИ), выполненные в повседневной клинической практике. В отличие от традиционных РКИ, ориентированных на оценку эффективности, т. е. оценку воздействия лекарственного средства в контролируемых условиях и предполагающих избирательность набора, РКИ в повседневной клинической практике ориентируются на результативность, т. е. оценку воздействия лекарственного средства в условиях, приближенных к обычной клинической практике. Это форма исследования характеризуется неизбирательностью, т. е. включением широкой группы больных независимо от степени тяжести, различных сопутствующих заболеваний и образом жизни.

Этот формат был использован в исследовании, получившем название «Солфордское исследование легких» [45].

Исходя из характеристик препарата (высокая селективность к рецепторам и выраженный бронхолитический эффект, однократное применение в день, меньшее количество критических ошибок по сравнению с другими ингаляторами, легкость в использовании), была высказана гипотеза о большей эффективности Релвар Эллипта в повседневной клинической практике астмы по сравнению с обычной ингаляционной терапией.

В исследование включались пациенты старше 18, страдающие БА и получающие постоянную поддерживаю-

щую терапию ИГКС или их комбинациями с ДДБА из 74 центров первичной медико-санитарной помощи. Исследование продолжалось в течении 52 нед. с оценкой конечных точек на 12, 24, 40-й нед. и через 12 мес. терапии.

Все включенные больные БА были рандомизированы в 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, проводившие лечение комбинацией ВИ/ФФ (22/92 мкг или 22/184 мкг 1 раз в день в порошковом ингаляторе Эллипта). Больные 2-й группы продолжали получать исходную терапию (монотерапия ИГКС или комбинация ИГКС/ДДБА 2 раза в день). Врачам разрешалось изменять терапию: увеличивать или уменьшать объем терапии, добавлять препараты, а также переводить больных с ВИ/ФФ на стандартную терапию (но не наоборот) в соответствии с результатами оценки контроля БА и своим клиническим опытом.

Первичной конечной точкой исследования являлась доля (%) пациентов, ответивших на лечение. В качестве ответа на лечение было выбрано наличие значительного улучшения контроля над БА, определявшееся: а) по сумме баллов, набранной в тесте по контролю над БА (Asthma Control Test (ACT)) > 20 или б) по увеличению суммы баллов АСТ от исходного уровня на 3 балла и более к 24-й нед. терапии (данный показатель оценивался только у больных с исходной суммой баллов по АСТ < 20).

Оценка контроля производилась на основании количества баллов АСТ-теста (Asthma Control Test). Результаты исследования выявили достоверное превосходство Релвар по сравнению со стандартной терапией. У пациентов, использовавших Релвар, шансы достижения контроля были в 2 раза выше, чем у пациентов, получавших стандартную терапию. При этом частота серьезных нежелательных явлений, а также пневмоний у пациентов в исследовании были равными в обеих группах.

Так, анализ полученных данных показал, что к 24-й нед. терапии число больных, ответивших на лечение комбинацией ВИ/ФФ, составило 71%, превосходя аналогичный показатель в группе получавших стандартную терапию (56%), что было характерно и для других исследованных временных точек.

Увеличение доли пациентов, ответивших на лечение, отмечалось как в подгруппе больных, получавших до включения в исследование монотерапию ИГКС, так и у больных, получавших ИГКС/ДДБА. Среди получавших ИГКС число ответивших на лечение на 24-й нед. составило 74% в группе ВИ/ФФ и 57% – в группе стандартной терапии (ОШ – 2,13; 95%-ный ДИ – 1,60–2,83). Среди больных, исходно получавших ИГКС/ДДБА, на 24-й нед., ответили на лечение 70% и 56% в группах ВИ/ФФ и стандартной терапии соответственно (ОШ – 1,95; 95%-ный ДИ – 1,60–2,38). Различия в уровне контроля отмечались в течение всего исследования. Лучший ответ на терапию в группе комбинации ВИ/ФФ сохранялся во всех подгруппах, в которых проводился анализ, и не зависел от статуса курения, исходной степени снижения контроля над БА по данным АСТ, количества тяжелых обострений БА за последний год, предыдущей терапии [45].

● **Таблица 3.** Основные клинические исследования ингаляционного комбинированного препарата (флутиказона фууроат/вилантерол) при бронхиальной астме

● **Table 3.** Main clinical studies of inhaled combination drug (fluticasone furoate/vilanterol) in bronchial asthma

Автор	Число пациентов	Дизайн	Результаты	Выводы
[34]	52, 18–65 лет	П по сравнению с ФФ 100 мкг, по сравнению с ФФ/ВИ 100/25 мкг ежедневно один раз каждый вечер × 28 дней, затем провокационный тест с аллергеном и оценкой ОФВ1	Как ФФ 100 мкг, так и ФФ/ВИ 100/25 мкг ежедневно обеспечивали значительную защиту в провокационном тесте при анализе ОФВ1 через 2 ч после ингаляции аллергена по сравнению с П	ФФ и ФФ/ВИ ежедневно обеспечивают защиту у пациентов с легкой астмой
[35]	503, в возрасте ≥ 12 лет, использующие ИГКС	Ежедневно ФФ/ВИ 100/25 мкг в сравнении с ФФ/ВИ 200/25 мкг, в сравнении с ФП 500 мкг два раза в день, с последующим анализом побочных явлений в течение 52 нед.	Кандидоз полости рта чаще встречался при ФФ/ВИ (6–7%) по сравнению с ФП (3%). Наблюдалось 12 серьезных НЯ, одно из которых, как полагают исследователи, обусловлен приемом пациентом наркотиков (ФП, обострение гепатита В). Подавления синтеза кортизола ФП по сравнению с ФФ/ВИ на 12-й и 28-й нед.	Хорошая переносимость ФФ/ВИ 100/25 мкг
[36]	806, в возрасте ≥ 12 лет с персистирующей БА	ФФ/ВИ 100/25 мкг ежедневно один раз каждый вечер в сравнении с ФП/САЛ 250/50 мкг два раза в день, контроль ОФВ1 через 24 нед.	В течение 0–24 ч после ингаляции улучшение ОФВ1 ФП/ВИ (341 мл), по ФП/САЛ (377 мл). Отсутствие различий в частоте обострений	Эффективность ФФ/ВИ 100/25 мкг один раз в день аналогична ФП/САЛ 250/25 мкг два раза в день. Профиль безопасности существенно не отличается
[37]	26, в возрасте 18–70 лет	ФФ/ВИ 100/25 мкг ежедневно однократно каждое утро или однократно каждый вечер по сравнению с П ежедневно в течение 14 дней. Контроль ОФВ1	По сравнению с П, различия в ОФВ1 при утреннем приеме составили 337 мл (95% ДИ 293–463 мл), при вечернем приеме – 422 мл (95% ДИ 337–507)	ФФ/ВИ 100/25 мкг в день улучшает ОФВ1 с сопоставимым результатом между дозировкой один раз каждое утро и один раз каждый вечер
[38]	587, возраст ≥ 12 лет	ФФ/ВИ 200/25 мкг ежедневно, ФФ 200 мкг ежедневно или ФП 500 мкг два раза в день в течение 24 нед. Контроль безопасности и ОФВ1	ФФ/ВИ значительно улучшал ОФВ1 по сравнению с ФФ или ФП. Не отмечено различий в частоте НЯ	Высокая доза ингаляции ФФ/ВИ обеспечивает статистически значимое улучшение функции легких по сравнению с ФФ или ФП
[39]	119, в возрасте ≥ 12 лет, имеющие по крайней мере одно зарегистрированное обострение астмы в прошлом году	ФФ/ВИ 100/25 мкг в день по сравнению с ФФ 100 мкг в день, оценивали время до первого обострения астмы и изменения уровня ОФВ1 в течение 24–72 нед.	По сравнению с ФФ ФФ/ВИ задержал время до первого обострения на 0,795 ч (95% ДИ 0,642–0,9850). Значительно большее значение ОФВ1 наблюдалось при использовании ФФ/ВИ	Однократный прием ФФ/ВИ снижает риск обострения астмы по сравнению с ФФ
[40]	26, в возрасте 5–11 лет	ФФ/ВИ 100/25 мкг или 100 мкг ФФ ежедневно × 14 дней с последующим 7-дневным периодом «вымывания», затем переключение на другую схему лечения × 14 дней. Основные конечные точки – оценка НЯ	Не сообщалось о клинически значимых НЯ (клинических лабораторных, ЭКГ и т. п.)	Серьезных НЯ при использовании ФФ/ВИ или ФФ у детей обнаружено не было
[41]	609, в возрасте ≥ 12 лет с персистирующей астмой	ФФ/ВИ 100/25 мкг, ФФ 100 мкг или П один раз каждый вечер × 12 нед. Прирост ОФВ1 – конечные точки. Также были оценены 24-часовые периоды без средств «скорой помощи»	По сравнению с П, ФФ/ВИ и ФФ оба характеризовались значительным увеличением ОФВ1 (соответственно, 172 и 136 мл).	Значительное улучшение функции легких наблюдалось как при ФФ/ВИ, так и при ФФ по сравнению с П
[42]	309, > 12-летние пациенты азиатского происхождения с персистирующей астмой, неконтролируемой с помощью ИГКС в высоких дозах или ИГКС в средних дозах / ДДБА	ФФ/ВИ 200/25 мкг один раз каждый вечер в сравнении с ФП 500 мкг два раза в день × 12 нед. Первичной конечной точкой было изменение ежедневного вечернего РЕФ	Вечерний РЕФ на 28,5 л/мин был больше при ФФ/ВИ по сравнению с ФП ($p \approx 0,001$).	ФФ/ВИ улучшает показатели функции дыхания в вечернее время у больных БА азиатского происхождения
[27]	16, здоровые добровольцы китайского происхождения в возрасте 18–45 лет	ФФ/ВИ 50/20 мкг, ФФ/ВИ 100/25 мкг, ФФ/ВИ 200/25 мкг или П один раз каждое утро × 7 дней. Контролировали фармакодинамические конечные точки уровня по уровню кортизола в сыворотке крови	Снижение уровня кортизола в сыворотке крови на 15 и 25%, наблюдалось при ФФ/ВИ 100/25 мкг и 200/25 мкг по сравнению с П	В суточных дозах ФФ/ВИ от 50/25 мкг до 200/25 мкг наблюдаются незначимые клинически фармакодинамические эффекты
[44]	1 039 больных, ≥ 12 лет с персистирующей астмой	ФФ/ВИ 100/25 мкг по сравнению с ФФ 100 мкг и ФФ/ВИ 100/25 мкг по сравнению с ФФ/ВИ 200/25 мкг × 12 нед. с первичной конечной точкой оценки ОФВ1	По сравнению с ФФ 100 мкг, ФФ/ВИ 100/25 мкг значительно ($p < 0,001$) улучшил показатели ОФВ1 и % безрецидивных 24-часовых периодов. Более высокая доза ФФ/ВИ 200/25 мкг обусловила лишь незначительное улучшение по сравнению с дозой ФФ/ВИ 100/25 мкг. Частота возникновения АЕ была одинаковой во всех группах	Использование ФФ/ВИ 100/25 мкг обеспечивает значительные улучшения по сравнению с ФФ 100 мкг. Незначимый прирост наблюдается при ингаляции ФФ/ВИ 200/25 мкг

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение контроля бронхиальной астмы и предупреждение будущих рисков является главной задачей специалиста. На пути к достижению поставленных целей необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента и возможности современной медицины. Частота дозирования, по-видимому, является важной переменной при определении приверженности к лечению астмы. Большинство пациентов отдают предпочтение препаратам однократного применения по сравнению с двукратными и более. При переводе на однократный прием приверженность к терапии увеличивается. В настоящее время для пациентов 12 лет и старше на ступенях терапии 3–5 доступен препарат Релвар Эллипта – пер-

вый представитель нового поколения комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА 24-часового действия.

Инновационная комбинация ВИ/ФФ, сочетающая высокую противовоспалительную активность входящего в ее состав ИГКС и 24-часовую бронхолитическую активность длительно действующего β_2 -агониста, позволяющая использовать препарат один раз в сутки, существенно повышает приверженность к терапии, а соответственно, и способствует достижению главной цели – улучшению контроля БА, что подтверждается результатами рандомизированных исследований в реальной клинической практике.



Поступила / Received 28.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022

Принята в печать / Accepted 20.02.2022

Список литературы / References

- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPI Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.9>.
- Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2021;(5):613–626. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626>.
- Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya.* 2021;(5):613–626. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626>.
- Shams M.R., Fineman S.M. Asthma adherence: how can we help our patients do it better? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(1):9–12. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.10.013>.
- Coleman C., Limone B., Sobieraj D., Lee S., Roberts M., Kaur R., Alam T. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(7):527–539. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.7.527>.
- Tamura G., Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med.* 2007;101(9):1895–1902. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.001>.
- Lindsay J., Heaney L.G. Non-adherence in difficult asthma and advances in detection. *Expert Rev Respir Med.* 2013;7(6):607–614. <https://doi.org/10.1586/17476348.2013.842129>.
- Price D., Robertson A., Bullen K., Rand C., Horne R., Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:1. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-1>.
- Ward C., Pais M., Bish R., Reid D., Feltis B., Johns D., Walters E.H. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax.* 2002;57(4):309–316. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.4.309>.
- Hochhaus G. Relative receptor affinity comparisons among inhaled/intranasal corticosteroids: perspectives on clinical relevance. *Respir Res.* 2008;9(1):75. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-75>.
- Bateman E., Bleecker E., Lotvall J., Woodcock A., Forth R., Medley H. et al. Dose effect of once-daily fluticasone furoate in persistent asthma: a randomized trial. *Respir Med.* 2012;106(5):642–650. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.01.004>.
- Woodcock A., Bateman E., Busse W., Lotvall J., Snowise N., Forth R. et al. Efficacy in asthma of once-daily treatment with fluticasone furoate: a randomized, placebo-controlled trial. *Respir Res.* 2011;12(1):132. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-132>.
- Woodcock A., Bleecker E., Busse W., Lotvall J., Snowise N., Frith L. et al. Fluticasone furoate: once-daily evening treatment versus twice-daily treatment in moderate asthma. *Respir Res.* 2011;12(1):160. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-160>.
- Busse W., Bleecker E., Bateman E., Lotvall J., Forth R., Davis A. et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomized, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2012;67(1):35–41. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200308>.
- Medley H., Orozco S., Allen A. Efficacy and safety profile of fluticasone furoate administered once daily in the morning or evening: a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial in adult and adolescent patients with persistent bronchial asthma. *Clin Ther.* 2012;34(8):1683–1695. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.024>.
- Lotvall J., Bleecker E., Busse W., O'Byrne P., Woodcock A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 μ g once-daily in patients with persistent asthma: a 24-week placebo and active-controlled randomized trial. *Respir Med.* 2014;108(1):41–49. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.009>.
- Woodcock A., Lotvall J., Busse W., Bateman E., Stone S., Ellsworth A., Jacques L. Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 mcg and 200 mcg once daily in the treatment of moderate-severe asthma in adults and adolescents: a 24-week randomized study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:113. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-113>.
- Busse W.W., Bateman E.D., O'Byrne P.M., Lotvall J., Woodcock A., Medley H. et al. Once-daily fluticasone furoate 50 mcg in mild-to-moderate asthma: a 24-week placebo-controlled randomized trial. *Allergy.* 2014;69(11):1522–1530. <https://doi.org/10.1111/all.12480>.
- O'Byrne P.M., Woodcock A., Bleecker E.R., Bateman E.D., Lotvall J., Forth R. et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate 50 mcg in adults with persistent asthma: a 12-week randomized trial. *Respir Res.* 2014;15(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0088-z>.
- Feehan M., Ranker L., Durante R., Cooper D., Jones G., Young D., Munger M.A. Adherence to controller asthma medications: 6-month prevalence across an US community pharmacy chain. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(5):590–593. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12316>.
- Albertson T.E., Richards J.R., Zeki A.A. The combination of fluticasone furoate and vilanterol trifenate in the management of asthma: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(1):43–56. <https://doi.org/10.1177/1753465815619136>.
- Kempford R., Norris V., Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(2):256–264. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.12.001>.
- Lotvall J., Bateman E.D., Bleecker E.R., Busse W.W., Woodcock A., Follows R. et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J.* 2012;40(3):570–579. <https://doi.org/10.1183/09031936.00121411>.
- Sterling R., Lim J., Frith L., Snowise N.G., Jacques L., Haumann B. Efficacy and optimal dosing interval of the long-acting beta₂ agonist, vilanterol, in persistent asthma: a randomised trial. *Respir Med.* 2012;106(8):1110–1115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.007>.
- Lotvall J., Bateman E.D., Busse W.W., O'Byrne P.M., Woodcock A., Toler W.T. et al. Comparison of vilanterol, a novel long-acting beta2 agonist, with placebo and a salmeterol reference arm in asthma uncontrolled by inhaled corticosteroids. *J Negat Results Biomed.* 2014;13(1):9. <https://doi.org/10.1186/1477-5751-13-9>.
- Oliver A., VanBuren S., Allen A., Hamilton M., Tombs L., Kempford R., Qaqundah P. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vilanterol, a Novel Inhaled Long-Acting β -Agonist, in Children Aged 5–11 Years with Persistent Asthma: A Randomized Trial. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(3):215–221. <https://doi.org/10.1002/cpdd.92>.
- Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T., Ducharme F. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line

- therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005307. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005307.pub2>.
27. Chen X., Zheng X., Jiang J., Hu P., Wu K., Zhuang L. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of fluticasone furoate/vilanterol in healthy Chinese subjects. *Pharmacotherapy.* 2015;35(6):586–599. <https://doi.org/10.1002/phar.1598>.
 28. Nakahara N., Wakamatsu A., Kempford R., Allen A., Yamada M., Nohda S., Hiram T. The safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination of fluticasone furoate and vilanterol in healthy Japanese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(8):660–671. <https://doi.org/10.5414/CP201822>.
 29. Kempford R., Allen A., Bal J., Rubin D., Tombs L. The effect of ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled fluticasone furoate and vilanterol trifenate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(6):1478–1487. <https://doi.org/10.1111/bcp.12019>.
 30. Allen A., Davis A., Hards K., Tombs L., Kempford R. Influence of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and tolerability of fluticasone furoate and vilanterol in combination. *Clin Ther.* 2012;34(12):2316–2332. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.11.001>.
 31. Oliver A., Bjermer L., Quinn D., Saggu P., Thomas P., Yarnall K., Lötvall J. Modulation of allergen-induced bronchoconstriction by fluticasone furoate and vilanterol alone or in combination. *Allergy.* 2013;68(9):1136–1142. <https://doi.org/10.1111/all.12205>.
 32. Komase Y., Asako A., Kobayashi A., Sharma R. Ease-of-use preference for the ELLIPTA(R) dry powder inhaler over a commonly used single-dose capsule dry powder inhaler by inhalation device-naïve Japanese volunteers aged 40 years or older. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1365–1375. <https://doi.org/10.2147/COPD.S72762>.
 33. Svendsen H., Dale P., Garrill K., Walker R., Woepse M.W. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm Med.* 2013;13:72. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-72>.
 34. Oliver A., Quinn D., Goldfrad C., van Hecke B., Ayer J., Boyce M. Combined fluticasone furoate/vilanterol reduces decline in lung function following inhaled allergen 23 h after dosing in adult asthma: a randomised, controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):11. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-2-11>.
 35. Busse W., O'Byrne P., Bleecker E., Lotvall J., Woodcock A., Andersen L. et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the beta2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥12 years old with asthma: a randomized trial. *Thorax.* 2013;68(6):513–520. <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2012-202606>.
 36. Woodcock A., Bleecker E., Lotvall J., O'Byrne P., Bateman E., Medley H. et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest.* 2013;144(4):1222–1229. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0178>.
 37. Kempford R., Oliver A., Bal J., Tombs L., Quinn D. The efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol in asthma is comparable with morning or evening dosing. *Respir Med.* 2013;107(12):1873–1880. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.07.002>.
 38. O'Byrne P., Bleecker E., Bateman E., Busse W., Woodcock A., Forth R. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(3):773–782. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064513>.
 39. Bateman E., O'Byrne P., Busse W., Lotvall J., Bleecker E., Andersen L. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax.* 2014; 69(4):312–319. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203600>.
 40. Oliver A., Vanburen S., Allen A., Hamilton M., Tombs L., Inamdar A. et al. Tolerability of fluticasone furoate/vilanterol combination therapy in children aged 5 to 11 years with persistent asthma. *Clin Ther.* 2014;36(6):928–939.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.03.014>.
 41. Bleecker E., Lotvall J., O'Byrne P., Woodcock A., Busse W., Kerwin E. et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):553–561. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.010>.
 42. Lin J., Kang J., Lee S., Wang C., Zhou X., Crawford J. et al. Fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg in asian asthma patients: a randomized trial. *Respir Med.* 2015;109(1):44–53. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.012>.
 43. Bernstein D., Bateman E., Woodcock A., Toler W., 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>.
 44. van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H., Sharma R.K., van der Valk P.D., Goosens M. et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16079. <https://doi.org/10.1038/npj-prm.2016.79>.
 45. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D., New J., Gibson J.M., McCorkindale S. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an openlabel, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2247–2255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8).

Информация об авторе:

Фесенко Оксана Вадимовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ofessenko@mail.ru

Information about the author:

Oxana V. Fesenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Pulmonology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ofessenko@mail.ru

Двойная бронхолитическая комбинация умеклидиния/вилантерола в терапии ХОБЛ: вопросы эффективности и безопасности

Н.П. Княжеская[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

Э.Х. Анаев, <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>, el_anaev@hotmail.com

А.С. Белевский, <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>, pulmobas@yandex.ru

М.А. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>, mma123@list.ru

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

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью, обычно прогрессирует и связано с воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы, причем основной причиной является курение табака. ХОБЛ приводит к ряду значимых системных эффектов, которые могут усугублять течение болезни. Важно, что ХОБЛ можно предупреждать и лечить. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) рассматривает ингаляционные бронхолитики длительного действия в качестве основы поддерживающей терапии. GOLD рекомендует применение как длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), так и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у всех категорий больных, в т. ч. в качестве первой линии у лиц с выраженными симптомами и низким риском обострений. В рекомендациях GOLD 2020 г. отмечено, что пациенты с выраженными симптомами, без риска обострений нуждаются в максимальной бронходилатации. ДДАХ и ДДБА показаны для уменьшения выраженности и профилактики симптомов, что не исключает вероятность и профилактики обострений. Использование комбинированных бронхолитиков длительного действия позволяет уменьшать выраженность одышки и других симптомов заболевания, а также увеличивает толерантность к физической нагрузке. Отдельные компоненты имеют разные точки приложения: ДДАХ ингибируют воздействие ацетилхолина преимущественно на М1- и М3-мускариновые рецепторы, ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, увеличивая содержание внутриклеточного циклического аденозина монофосфата и вызывая бронходилатацию. Оба класса препаратов потенцируют активность друг друга, увеличивая релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, двойная бронходилатация, вилантерол/умеклидиний

Для цитирования: Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Макарова М.А. Двойная бронхолитическая комбинация умеклидиния/вилантерола в терапии ХОБЛ: вопросы эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2022;16(18):49–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-49-54>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Double broncholytic combination of umeclidinium/vilanterol in COPD therapy: issues of efficacy and safety

Nadezhda P. Knyazheskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

Eldar Kh. Anaev, <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>, el_anaev@hotmail.com

Andrey S. Belevskiy, <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>, pulmobas@yandex.ru

Marina A. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>, mma123@list.ru

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

Abstract

Inhaled bronchodilators are the basis of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilation can be reached in two different ways: by stimulation of β_2 -adrenoreceptors and inhibition of M3-cholinoreceptors. Combined long acting bronchodilators show additional effect on lung function and clinical outcomes of the disease. This article covers the issues of efficacy and safety of different combined bronchodilators. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by the limitation of air flow velocity, which is reversible incompletely. The restriction of air flow velocity is usually progressive and is associated with inflammatory response of the lungs to pathogenic particles or gases, with tobacco smoking being the main cause. COPD leads to a number of significant systemic effects that can worsen the course of the disease. It is important that COPD can be prevented and treated. The Global Strategy for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) considers long-acting inhaled bronchodilators as the basis for long-term maintenance therapy of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD recommends the use of both long-acting anticholinergic drugs (LAMA) and

long-acting β_2 -agonists (LABA) in all categories of patients, including as the first line in people with severe symptoms and low risk of exacerbations. bronchodilators reduce the severity of shortness of breath and other symptoms of the disease, and also increase exercise tolerance. The individual components have different application points: LAMA inhibit the effect of acetylcholine mainly on M1- and M3-muscarinic receptors, LABA stimulate β_2 -adrenergic receptors, increasing the content of intracellular cAMP and causing bronchodilation. Both classes of drugs potentiate each other's activity, increasing the relaxing effect on the smooth muscles of the bronchi

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease. LABA, long-acting β_2 -agonists LAMA, long-acting anticholinergic drugs, double bronhodilatation, vilanterol/umeclidinium

For citation: Knyazheskaya N.P., Anaev E.Kh., Belevskiy A.S., Makarova M.A. Double broncholytic combination of umeclidinium/vilanterol in COPD therapy: issues of efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-49-54>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире¹ [1–3]. По данным экспертов, от 250 до 380 млн людей во всем мире, а это около 4–15% населения, страдают ХОБЛ. Однако данные официальной статистики расходятся с оценочными данными экспертов, т. к. поздняя диагностика ХОБЛ является повсеместной [1]. Например, в России официально зарегистрировано около 2,4 млн (1,2%) пациентов с ХОБЛ, но эпидемиологическое исследование GARD, проведенное в 12 регионах РФ, показало, что распространенность ХОБЛ в общей популяции нашей страны составляет не менее 15,3% [1]. Несмотря на то что ХОБЛ третья по значимости причина смерти в мире [1–4], в настоящее время достигнут некоторый прогресс в лечении и профилактике этого заболевания. Согласно GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ХОБЛ определяется как заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов, связанное в основном с табакокурением [5]. Патологический ответ может быть обусловлен и генетическими механизмами: дефицитом альфа-1-антитрипсина, изменениями генов микросомальной эпоксидной гидролазы, витамин D-связывающего белка, MMP12 и другими возможными генетическими факторами [6]. Снижение функции легких является одним из важнейших диагностических критериев этого заболевания, т. к. ХОБЛ протекает с поражением бронхов, в т. ч. и в дистальных отделах, а также паренхимы легких с формированием эмфиземы, что визуализируется при проведении компьютерной томографии [5, 6]. Заболевание имеет прогрессирующий характер с возможным исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце [7, 8]. Чрезвычайно важно, что ХОБЛ является самостоятельным заболеванием и перестало быть собирательным. Из определения ХОБЛ исключено

частично обратимое ограничение воздушного потока, связанное с наличием бронхоэктазов, муковисцидоза, посттуберкулезного фиброза, бронхиальной астмы.

В связи с этим важно отметить, что правильная трактовка понятия ХОБЛ, применение единых диагностических критериев, стандартизация проводимых эпидемиологических и экономических исследований являются необходимыми условиями оценки истинного ущерба, наносимого этим заболеванием. Основной целью терапии ХОБЛ является достижение клинической стабильности с отсутствием или наименьшим количеством симптомов, а также низким риском обострений. Ситуация клинического контроля при ХОБЛ рассматривается как желательная и потенциально достижимая для большинства пациентов. Концепция контроля может быть полезна для динамической коррекции объема терапии при принятии решения о лечении ХОБЛ [9–12].

На сегодняшний день не существует однозначных рекомендаций по выбору отдельных групп бронхолитиков для регулярной терапии больных ХОБЛ в стабильном состоянии. Эксперты программы GOLD считают, что выбор между β_2 -агонистами, М-холиноблокаторами и теофиллином должен проводиться индивидуально, с учетом доступности этих лекарственных средств, индивидуальных особенностей ответа на лечение и риска побочных эффектов. В целом для лечения ХОБЛ могут использоваться бронхолитики всех фармакологических групп (уровень доказательности А) [1–2].

Эксперты GOLD рекомендуют применять бронхолитики при любой тяжести течения ХОБЛ: при легком течении – бронхолитики короткого действия по потребности. Это или короткодействующие антихолинергики (КДАХ), или короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА), или их комбинация. При умеренном и тяжелом течении ХОБЛ – постоянный прием бронхолитиков (одного или чаще нескольких) [1, 8].

Следует подчеркнуть, что возможности фармакологической терапии ХОБЛ постоянно расширяются. Выбор терапии должен быть индивидуальным и определяться тяжестью симптомов, риском обострений, побочными эффектами, сопутствующими заболеваниями, доступностью лекарства, а также предпочтением и способностью пациента использовать средства доставки препаратов. Важно помнить, что ингаляционная техника также должна регулярно оцениваться лечащим врачом.

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. (2020 Report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.

Итак, основной целью терапии ХОБЛ является достижение клинической стабильности с наименьшим количеством симптомов и низким риском обострений [13].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Важнейшей тактикой лечения ХОБЛ в настоящее время является двойная бронходилатационная терапия, т. к. длительно действующие бронходилататоры обеспечивают долгосрочный положительный эффект на функцию легких, уменьшают гиперинфляцию легких и одышку, повышают толерантность к физическим нагрузкам, улучшают качество жизни, а также снижают частоту обострений [14]. По мнению экспертов GOLD, применимы фиксированные комбинации ДДБА и ДДХБ. Комбинации ДДБА/ДДХБ следует рассматривать как препараты первой линии для большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ и практически для каждого нуждающегося в регулярной поддерживающей терапии [2]. Их назначение важно для пациентов независимо от клинического фенотипа, т. к. бронходилататоры работают через их прямое расслабляющее воздействие на гладкомышечные клетки дыхательных путей. Убедительно доказано взаимопотенцирующее действие β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов [15–19]. Важным шагом в упрощении лечения ХОБЛ и улучшении приверженности назначенной терапии является снижение частоты приема доз до минимума, необходимого для поддержания контроля заболевания [19]. Поэтому возможность применять одну дозу один раз в день является важной стратегией для улучшения приверженности к соблюдению лечебного режима [19–23].

Для лечения ХОБЛ одобрены фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА с продолжительностью действия 24 ч: гликопирроний/индакатерол, тиотропий/олодатерол, вилантерол/умеклидиний (ВИ/УМЕК). Эти комбинации показали преимущество перед своими монокомпонентами и плацебо по влиянию на объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). При этом эксперты GOLD признают, что сочетание бронхолитиков с разным механизмом действия может повысить эффективность бронходилатации при равном или даже меньшем количестве побочных эффектов [21–23]. Предложено несколько объяснений преимущества такой комбинации. Во-первых, ее отдельные компоненты имеют разные точки приложения: ДДАХ ингибируют воздействие ацетилхолина преимущественно на М1- и М3-мускариновые рецепторы, а ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, увеличивая содержание внутриклеточного циклического аденозина монофосфата и вызывая бронходилатацию. Оба класса препаратов потенцируют активность друг друга, увеличивая релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов, возможно, вследствие синергизма на внутриклеточном уровне [1]. Во-вторых, эффект такой комбинации не зависит от циркадной активности симпатической и парасимпатической систем [2]. В-третьих, назначение антихолинергических

препаратов позволяет предотвратить адренергическую стимуляцию выработки ацетилхолина на фоне применения β_2 -агонистов [3]. В GOLD последнего пересмотра предпочтение отдается максимальной бронходилатации на всех этапах. Так, при неэффективности монотерапии и наличии персистирующих симптомов пациентам с ХОБЛ группы В рекомендуется двойная бронходилатирующая терапия в ДДАХ и ДДБА. Пациентам группы D при неэффективности стартовой терапии ДДАХ/ДДБА при выраженной одышке и риске обострений назначают ИГКС в комбинации с ДДБА (двойная комбинация) или с ДДАХ и ДДБА (тройная комбинация) [24].

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПАРАТА ВИЛАНТЕРОЛ/УМЕКЛИДИНИУМ

Обе входящие в состав препарата молекулы – умеклидиния бромид и вилантерол обладают 24-часовым действием. Умеклидиний – антихолинергический препарат с высоким сродством к М3-мускариновым рецепторам. $C_{\max}$ (время достижения максимальной плазменной концентрации) при первом введении составляет 5–15 мин, при повторном – 5–7 мин. Абсолютная биодоступность ингаляционного умеклидиния в среднем составляет 13% с учетом незначительного всасывания вещества в полости рта. Связывание умеклидиния с белками плазмы крови человека *in vitro* в среднем составляет 89%, время полувыведения препарата – 27 ч. Эти свойства умеклидиния обеспечивают достаточно быструю и непрерывную 24-часовую бронходилатацию. Вилантерол, вторая молекула, входящая в состав препарата, относится к классу ДДБА 24-часового действия. Вилантерол обладает высокой селективностью к β_2 -адренорецепторам. По данным исследований, его селективность выше, чем у сальбутамола, формотерола, индакатерола, и сходна с салметеролом [25–27]. В исследованиях показано, что после ингаляции вилантерола средняя $C_{\max}$ достигалась через 5–15 мин, абсолютная биодоступность ингаляционного вилантерола составляла около 27%. *In vitro* связывание с белками плазмы крови человека в среднем составляет 94% [26]. В клинических исследованиях применение вилантерола в дозе 25 мкг у пациентов с ХОБЛ в первый день приема уже через 6 мин увеличивало ОФВ₁ на > 100 мл от исходного [28].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИЛАНТЕРОЛА/УМЕКЛИДИНИЯ

Максимально быстрое уменьшение выраженности симптомов и предупреждение риска обострений являются основными целями лечения пациентов с ХОБЛ в условиях реальной клинической практики. Чтобы оценить эффективность двойного бронхолитика (ВИ/УМЕК) был проведен ряд важных клинических исследований. Так, например, оценивали влияние комбинации ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг и в дозе 25/125 мкг на показатели спирометрии, а также тяжесть одышки, качество жизни, частоту применения препаратов для купирования симптомов и частоту обострений. В качестве препаратов

сравнения были отдельные компоненты препарата ВИ/УМЕК, плацебо, а также тиотропия бромид в дозе 18 мкг. Было продемонстрировано, что высокая доза ВИ/УМЕК (25/125 мкг) не обладает существенным преимуществом перед дозой 25/62,5 мкг. Поэтому во всех странах мира применяют только одну дозировку 25/62,5 мкг (доставленная доза 22/55 мкг) [22, 29, 30]. Основным показателем для оценки эффективности препаратов для ХОБЛ является ОФВ₁. При этом для препаратов, обладающих 24-часовым действием, важно получить данные по сохранению улучшения ОФВ₁ через 15 мин, 45 мин и 23 ч после ингаляции. При исследовании влияния комбинации ВИ/УМЕК 25/62,5 мкг на функцию легких у пациентов с ХОБЛ было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длительностью 24 нед. [29]. Эффективность ВИ/УМЕК сравнивалась с монотерапией каждым компонентом препарата и с плацебо. В исследование были включены 1 532 пациента. Увеличение ОФВ₁ через 15 мин в первый день составило 112 мл в сравнении с плацебо ($p < 0,001$) и превышало минимальное клинически значимое изменение ОФВ₁, которое ощущается пациентами (100 мл). Максимальное (пиковое) изменение ОФВ₁ в течение первых 6 ч после ингаляции ВИ/УМЕК 25/62,5 мкг составляло 273 мл в сравнении с исходным значением. Улучшение конечного ОФВ₁ на 169-й день исследования составило 167 мл в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). ВИ/УМЕК 125/25 мкг в сравнении с плацебо продемонстрировали уменьшение индекса одышки mMRC (1,0 единицы; $p < 0,001$) и использования бронхолитиков короткого действия (-0,9 ингаляции в сутки, $p < 0,001$), а также улучшение качества жизни по данным опросника Святого Георгия (St. Georges Respiratory Questionnaire, SGRQ) (-3,60 единицы). В ходе исследования сделаны выводы, что прием ВИ/УМЕК 25/62,5 мкг один раз в день хорошо переносился и обеспечивал большее улучшение функции легких, качества жизни, уменьшение одышки по сравнению с монотерапией компонентами препарата и плацебо в течение 24 нед. Частота нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, а также частота клинически значимых изменений показателей сердечно-сосудистой системы не различались между группами активной терапии и плацебо [29].

В объединенном *post-hoc*-анализе трех 24-недельных рандомизированных исследований по сравнению ВИ/УМЕК с его отдельными компонентами и тиотропиумом (ТИО) была выделена субпопуляция пациентов, не получавших поддерживающей терапии перед началом участия в данных исследованиях. В данную подгруппу вошли 533 пациента с ХОБЛ, при этом ТИО был назначен 258 пациентам, а комбинация ВИ/УМЕК – 275 пациентам. Получены данные, что улучшение функции легких при применении ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг по сравнению с его монокомпонентами оказалось более выражено у пациентов, ранее не получавших базисной терапии [22].

В сравнительном исследовании M.R. Maleki-Yazdi, включавшем 905 пациентов с ХОБЛ, сравнивалась эффективность и безопасность комбинации ВИ/УМЕК в дозе

25/62,5 мкг и монотерапии 18 мкг ТИО [31]. Исследование длилось 24 нед., в него были включены пациенты со среднетяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Первичной конечной точкой исследования было значение ОФВ₁ в 169-й день исследования. Разница между группами ВИ/УМЕК и ТИО составила 0,112 л ($p < 0,001$), что представляло собой клинически значимое изменение. Среднее время развития бронхолитического эффекта, определяемое как увеличение ОФВ₁ на 100 мл и более, было меньшим в группе ВИ/УМЕК (19 мин в сравнении с 31 мин в группе ТИО). Кроме того, ВИ/УМЕК более значимо улучшили качество жизни и уменьшили потребность в использовании спасательных лекарств по сравнению с ТИО. Частота нежелательных явлений была одинаковой в группах лечения [31].

В прямом сравнении двух однократных ежедневных двойных комбинаций с фиксированной дозой ВИ/УМЕК и олодатерола/тиотропия у пациентов с ХОБЛ изменение конечного ОФВ₁ оценивали через 4 и 8 нед. терапии. Кривая изменения конечного ОФВ₁ относительно исходных значений выходила на плато на 4-й нед. каждого периода исследования. Между тем более выраженной разница была к концу 8-й нед. В общей популяции ($n = 236$) прирост конечного ОФВ₁ на фоне терапии препаратом ВИ/УМЕК увеличился на 52 мл, а в группе наивных пациентов ($n = 148$) – на 57 мл по сравнению с группой олодатерола/тиотропия. Оба препарата были сопоставимы по безопасности [32].

Известно, что обострения ХОБЛ и быстрое снижение функции легких являются маркерами плохого долгосрочного прогноза [33–35]. В то же время пациенты со стабильным или улучшенным состоянием здоровья в течение 1 года (ECLIPSE) имели более низкую вероятность обострения, госпитализации или смерти в течение 2-летнего наблюдения [36].

Долгосрочный прогноз при ХОБЛ определяется такими показателями, как функция легких, статус здоровья и частота обострений заболевания. На основании этого был предложен новый комплексный параметр для оценки эффективности терапии ХОБЛ – клинически значимое ухудшение (КЗУ). Под КЗУ понимают выявление у пациента любого из следующих критериев ухудшения течения заболевания:

- 1) снижение конечного ОФВ₁ ≥ 100 мл от исходного значения;
- 2) ухудшение качества жизни, определяемое как увеличение суммы баллов SGRQ ≥ 4 от исходного значения;
- 3) развитие среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ на фоне терапии. Обострением считали резкое нарастание симптомов ХОБЛ, потребовавшее применения пероральных глюкокортикостероидов, антибиотиков, лечения в отделении неотложной помощи или госпитализации [37–39].

Цель ретроспективного анализа двух исследований, проведенного D. Singh [40], состояла в том, чтобы определить, увеличивает ли фиксированная комбинация ВИ/УМЕК время до развития КЗУ у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо или монокомпонентными бронходилататорами длительного действия. Общая популяция включала

1 532 пациента в исследовании А [22] и 905 пациентов в исследовании В [31]. Демографические признаки и исходные показатели течения ХОБЛ не имели достоверных различий между всеми группами сравнения. В исследовании А ВИ/УМЕК уменьшали на 63% риск развития первого ухудшения, определявшегося как появление любого из компонентов КЗУ в сравнении с плацебо ($p < 0,001$), на 33% в сравнении с вилантеролом ($p < 0,001$) и на 20% относительно умеклидиниума бромидом ($p < 0,05$). В сравнительном исследовании с ТИО (исследование В) частота наступления КЗУ составила 41% в группе ВИ/УМЕК и 59% в группе ТИО [40]. Терапия ВИ/УМЕК уменьшала риск развития КЗУ в сравнении с ТИО на 43% ($p < 0,001$). При этом было отмечено достоверное снижение риска КЗУ по всем трем параметрам ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХОБЛ, которая характеризуется высоким уровнем инвалидизации, смертности, снижением продолжительности жизни, является социально значимым заболеванием.

Успех терапии зависит от внедрения социальных программ по обеспечению пациентов с ХОБЛ любой тяжести базисными эффективными препаратами.

Согласно клиническим рекомендациям GOLD, больным с выраженными симптомами ХОБЛ следует назначать двойную комбинацию бронхолитиков ДДАХ/ДДБА с целью купирования симптомов и профилактики обострений. Проведенные клинические исследования ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг демонстрируют его эффективность и хороший профиль безопасности. Его регулярное применение пациентами с ХОБЛ значительно уменьшает симптомы заболевания и увеличивает показатели функции дыхания в сравнении как с монокомпонентами препарата, так и с широко применяемым бронхолитиком тиотропия бромид. При этом установлено более выраженное влияние комбинации ВИ/УМЕК по сравнению с ТИО на функцию дыхания у пациентов, ранее не получавших базисной поддерживающей терапии.



Поступила / Received 08.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2022

Принята в печать / Accepted 05.03.2022

Список литературы / References

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13–20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
2. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
4. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397–412. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00025805>.
5. Shin S., Bai L., Burnett R.T., Kwong J.C., Hystad P., van Donkelaar A. et al. Air Pollution as a Risk Factor for Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. A 15-Year Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(9):1138–1148. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1744OC>.
6. Wang H.H., Cheng S.L. From Biomarkers to Novel Therapeutic Approaches in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biomedicines*. 2021;9(11):1638. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111638>.
7. Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A.L., Di Stefano A., Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):497–515. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>.
8. Yang W., Li F., Li C., Meng J., Wang Y. Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:3217–3228. <https://doi.org/10.2147/COPD.S338359>.
9. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S., Carr J.J., Enright P.L., Hoffman E.A. et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362(3):217–227. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808836>.
10. Agusti A., MacNee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2013;68(7):687–690. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202772>.
11. Soler-Cataluña J.J., Alcázar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1397–1405. <https://doi.org/10.2147/COPD.S71370>.
12. Soler-Cataluña J.J., Marzo M., Catalán P., Miralles C., Alcázar B., Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3719–3731. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178149>.
13. Miravittles M., Alcázar B., Soler-Cataluña J.J. The concept of control in chronic obstructive pulmonary disease: Development of the criteria and validation for use in clinical practice. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):135–141. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-135-141>.
14. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М., Кондрашова Н.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф. и др. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019;29(3):365–374. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374>.
15. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M., Kondrashova N.M., Sukhanova G.I., Kinyaykin M.F. et al. Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok. *Pulmonologiya*. 2019;29(3):365–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374>.
16. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Двойная бронходилатация – новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2015;3(3):24–32. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25402705>.
17. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Dual bronchodilation is a new paradigm of long-term therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya Pulmonologiya*. 2015;3(3):24–32. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25402705>.
18. Williams D.M., Rubin B.K. Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications. *Respir Care*. 2018;63(6):641–654. <https://doi.org/10.4187/respcare.06051>.
19. Kruse A.C., Li J., Hu J., Kobilka B.K., Wess J. Novel insights into M3 muscarinic acetylcholine receptor physiology and structure. *J Mol Neurosci*. 2014;53(3):316–323. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0127-0>.
20. Miravittles M., Baek S., Vithlani V., Lad R. Optimal Bronchodilation for COPD Patients: Are All Long-Acting β_2 -Agonist/Long-Acting Muscarinic Antagonists the Same? *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(3):198–215. <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0040>.
21. Maqsood U., Ho T.N., Palmer K., Eccles F.J., Munavvar M., Wang R. et al. Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD012930. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012930.pub2>.
22. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>.
23. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H., Halayko A.J., Zaagsma J., Gosens R. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(1):145–155. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.07.003>.
24. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.03.003>.

22. 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, blind-randomized, 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)
23. Larsson K., Ekberg-Jansson A., Stridsman C., Hanno M., Vanfleteren L.E.G.W. Adherence to Treatment Recommendations for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Results from the Swedish National Airway Register. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:909–918. <https://doi.org/10.2147/copd.s300299>
24. Колонтарева Ю.М., Барабанова Е.Н. Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ. *Лечащий врач.* 2016;(12):85–90. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436631?ysclid=l8yig7ycpy801948698>. Kolontareva Yu.M., Barabanova E.N. Combined bronchial spasmolytics in COPD therapy. *Lechaschi Vrach.* 2016;(12):85–90. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436631?ysclid=l8yig7ycpy801948698>
25. Procopiou P.A., Barrett V.J., Bevan N.J., Biggadike K., Box P.C., Butchers P.R. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem.* 2010;53(11):4522–4530. <https://doi.org/10.1021/jm100326d>
26. Burkes R.M., Panos R.J. Ultra Long-Acting β -Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Exp Pharmacol.* 2020;12:589–602. <https://doi.org/10.2147/jep.s259328>
27. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β 2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest.* 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2231>
28. Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1201–1208. <https://doi.org/10.2147/ddts.s39449>
29. 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>
30. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S., Mehta R., Kalberg C., Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med.* 2013;107(10):1538–1546. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.001>
31. Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N., Zvarich M., Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med.* 2014;108(12):1752–1760. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.002>
32. Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A., Tombs L., Barnes N., Riley J.H. et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther.* 2017;34(11):2518–2533. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0626-4>
33. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):847–852. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
34. Makris D., Moschandreas J., Damianaki A., Ntaoukakis E., Siafakas N.M., Milic Emili J., Tzanakis N. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med.* 2007;101(6):1305–1312.
35. Kerkhof M., Voorham J., Dorinsky P., Cabrera C., Darken P., Kocks J.W.H. et al. The Long-Term Burden of COPD Exacerbations During Maintenance Therapy and Lung Function Decline. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1909–1918. <https://doi.org/10.2147/copd.s253812>
36. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O., Crim C., Dawber F., Edwards L. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31(4):869–873. <https://doi.org/10.1183/09031936.00111707>
37. Jones P.W. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD.* 2005;2(1):75–79. <https://doi.org/10.1081/copd-200050513>
38. Donohue J.F. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD.* 2005;2(1):111–124. <https://doi.org/10.1081/copd-200053377>
39. Westwood M., Bourbeau J., Jones P.W., Cerulli A., Capkun-Niggli G., Worthy G. Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respir Res.* 2011;12(1):40. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-40>
40. Singh D., Maleki-Yazdi M.R., Tombs L., Iqbal A., Fahy W.A., Naya I. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1413–1424. <https://doi.org/10.2147/copd.s101612>

Информация об авторах:

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пульмонологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; knajeskaia@mail.ru

Анаев Эльдар Хусевиич, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; el_anaev@hotmail.com

Белевский Андрей Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pulmobas@yandex.ru

Макарова Марина Алексеевна, доцент кафедры пульмонологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; [mma123@list.ru](mailto:mmma123@list.ru)

Information about the authors:

Nadezhda P. Knyazheskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; knajeskaia@mail.ru

Eldar Kh. Anaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; el_anaev@hotmail.com

Andrey S. Belevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pulmobas@yandex.ru

Marina A. Makarova, Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; [mma123@list.ru](mailto:mmma123@list.ru)

Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность

О.И. Симонова^{1,2,3✉}, <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Ю.В. Горинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>, ygorinova@yandex.ru

О.В. Высоколова³, <https://orcid.org/0000-0003-4155-2226>, olgapopowa@list.ru

М.А. Мухина³, <https://orcid.org/0000-0002-8329-386X>, mariemuch@yandex.ru

Е.Е. Якушина³, <https://orcid.org/0000-0001-7090-0395>, palidum@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

³ Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

Резюме

В статье описаны механизмы развития мукостаза и поражения легких при муковисцидозе. Рассматриваются виды муколитической терапии, значение ингаляционной терапии. Авторы представили собственную классификацию мукоактивных средств. Обсуждается принцип действия, преимущество и эффективность мукоактивного препарата на основе молекулы маннитола по результатам многоцентровых рандомизированных клинических исследований, в т. ч. проведенных у детей с муковисцидозом. Представлен собственный опыт применения маннитола на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и проведенных 42 BIDA-тестов на его переносимость, из них 38 тестов пройдено удовлетворительно. Представлены различные клинические примеры, демонстрирующие неудачу в прохождении теста на переносимость ввиду нарастания признаков дыхательной недостаточности (появление одышки), пример повторного прохождения данного теста спустя 8 месяцев с удовлетворительными результатами, развитие кровохарканья у пациента, наблюдающегося в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Описан случай применения данного препарата у подростка, при этом после введения к имеющейся базовой терапии ингаляций маннитола зафиксирована отчетливая положительная динамика показателей по флоуметрии: ОФВ₁ – 74%Д (значительный прирост на 14%). Таким образом, авторы отметили, что маннитол эффективен у детей с муковисцидозом старше 6 лет, его применение характеризуется хорошей комплаентностью и общей приверженностью к терапии ввиду удобства использования: отсутствия необходимости в дополнительных технических средствах для проведения ингаляции в виде растворов вне дома и экономии общего свободного времени. Важное замечание, отмеченное авторами, заключается в том, что BIDA-тест следует проводить в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии для получения объективных результатов.

Ключевые слова: маннитол, BIDA-тест, нарушение бронхиальной проходимости, мукостаз, мукоцилиарный транспорт

Для цитирования: Симонова О.И., Горинова Ю.В., Высоколова О.В., Мухина М.А., Якушина Е.Е. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2022;16(18):56–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety

Olga I. Simonova^{1,2,3✉}, <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Yulia V. Gorinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>, ygorinova@yandex.ru

Olga V. Vysokolova³, <https://orcid.org/0000-0003-4155-2226>, olgapopowa@list.ru

Mariya A. Mukhina³, <https://orcid.org/0000-0002-8329-386X>, mariemuch@yandex.ru

Elena E. Yakushina³, <https://orcid.org/0000-0001-7090-0395>, palidum@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

³ Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

Abstract

The article describes the mechanisms of mucostasis and lung damage in cystic fibrosis. Types of mucolytic therapy and importance of inhalation therapy are considered. The authors presented their own classification of mucoactive agents. The principle of action, advantages and efficacy of mucoactive drugs based on the mannitol molecule are discussed based on the results of multicenter randomized clinical trials, including those conducted in children with cystic fibrosis. The authors present their own experience in the use of mannitol at the Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital and 42 BIDA tests for its tolerability, of

which 38 tests were passed satisfactorily. We present various clinical cases demonstrating the failure of a tolerance test due to increased signs of respiratory failure (dyspnea), an example of a repeat test 8 months later with satisfactory results, the development of hemoptysis in a patient seen in the pulmonology department of the National Medical Research Center for Children's Health. The case was described in an adolescent, and after mannitol inhalation was added to the existing basic therapy, there was a clear positive trend in flowmetry: FEV1-74% (a significant increase of 14%). Thus, the authors noted that mannitol is effective in children with cystic fibrosis over 6 years of age; its use is characterized by good compliance and general adherence to therapy due to convenience of use: no need for additional technical means to perform inhalation in the form of solutions outside the home and saving overall free time. An important observation noted by the authors is that the BIDA test should be performed in complete clinical and laboratory remission to obtain objective results.

Keywords: mannitol, BIDA test, bronchial permeability disorder, mucostasis, mucociliary transport, mucoviscidosis, children

For citation: Simonova O.I., Gorinova Y.V., Vysokolova O.V., Mukhina M.A., Yakushina E.E. Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – это моногенное наследственное заболевание, передается по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется поражением всех экзокринных желез организма. МВ относится к редким/орфанным заболеваниям и часто встречается среди них. При МВ поражаются многие органы и системы организма: прежде всего органы дыхания (легкие и верхние дыхательные пути), желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, потовые и половые железы [1]. МВ сопровождается угрожающими состояниями и осложнениями (псевдо-Барттера синдром, кишечная непроходимость, муковисцидоз-ассоциированный диабет и др.) и имеет нередко коморбидные состояния с другими тяжелыми патологиями. Прогноз определяет прежде всего состояние и функционирование дыхательной системы, печени и поджелудочной железы.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МУКОВИСЦИДОЗА

В этиопатогенезе МВ определяющую роль играют мутации в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), приводящие к дефекту хлорного канала, который расположен на апикальной мембране слизиобразующих клеток. МВТР локализуется в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных и потовых железах, поджелудочной железе, желчевыводящих путях, кишечнике, семявыносящих протоках и представляет собой трансмембранный белок, являющийся АТФ-зависимым хлорным каналом. Нарушение функции МВТР вызывает блокаду транспорта ионов хлора и увеличение абсорбции ионов натрия через эпителиальные натриевые каналы (ENaC-), которые сопровождаются усилением реабсорбции воды через апикальную мембрану эпителиальных клеток. В дыхательных путях это приводит к обезвоживанию бронхиального секрета, т. е. сгущению слизи во всех протоках и ее накоплению.

Жизнеугрожающие изменения происходят постепенно в бронхолегочной системе. Патологически возникающее нарушение мукоцилиарного клиренса и как следствие формирование густого и вязкого секрета приводят к закупорке мелких дыхательных путей, развивается так

называемый мукостаз. Обезвоженная бронхиальная слизь является идеальной средой для колонизации патогенными бактериями, которые в бронхолегочном секрете больных появляются уже с раннего возраста [1].

Присоединение респираторной инфекции является ключевой точкой патогенеза, и прогрессирующее гнойное поражение легких определяет тяжесть состояния у 90–95% пациентов с МВ, что диктует поиск новых подходов, направленных на поддержание функции легких в максимально нормальном состоянии. В борьбе с мукостазом ведущую роль играет полноценное функционирование механизма самоочищения респираторного тракта (т. е. мукоцилиарный клиренс), которое нарушается при каждом новом респираторном эпизоде заболевания на фоне хронического воспаления слизистой дыхательных путей.

ОСНОВЫ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Учитывая роль дегидратации бронхиальной слизи в патогенезе МВ, лечение этого заболевания в первую очередь направлено на разжижение секрета и улучшение дренажа бронхов [2, 3]. Дренаж дыхательных путей пациентов с МВ является первоочередной задачей, при этом в существующих руководствах описано несколько подобных методов лечения [4]. Это направление называется кинезитерапия, т. е. методы очищения дыхательных путей с помощью респираторной техники дыхания [5]. Другим направлением, дополняющим кинезитерапию, является использование препаратов муколитиков, действие которых направлено на разжижение бронхиального секрета.

Благодаря современным достижениям терапии МВ выживаемость пациентов значительно повышается, при этом большинство из них достигают зрелого возраста [6–9]. Медиана выживаемости пациентов с МВ в Российской Федерации по данным Регистра 2019 г. составила 33,8 года [10].

Современные методы лечения должны демонстрировать эффективность у данной категории больных. Было показано, что распыленный 7% гипертонический раствор поваренной соли улучшает функцию легких и уменьшает частоту обострения у пациентов с МВ [11, 12]. Однако его применение

имеет ограничения из-за плохой переносимости или сниженной приверженности больного к терапии [13–16].

Ингаляционная терапия с помощью компрессионного небулайзера несет в себе некоторые неудобства и сложности. Распыление увеличивает общую нагрузку на больного в течение дня из-за длительного времени ингаляции, а также всегда есть риск микробного загрязнения собственного небулайзера [17–19].

Поскольку время приема и количество лекарства влияет на приверженность пациентов к терапии, снижение нагрузки на объем лечения имеет решающее значение при разработке новых, более эффективных и удобных, методов лечения МВ [17].

РОЛЬ МАННИТОЛА

Одним из альтернативных вариантов среди муколитиков является молекула маннитола (*рисунок*) – мукоактивное гиперосмотическое средство, которое задерживает жидкость на поверхности дыхательных путей, тем самым изменяя вязкоупругие свойства слизи и увеличивая клиренс мукоцилиарной слизи [20, 21].

Маннитол является представителем из группы сахарного спирта, обычно используется в качестве низкокалорийного подсластителя или лекарственного средства. В обычной медицинской практике применяется как диуретическое средство, при отеке мозга, при повышении внутриглазного или внутричерепного давления. В Европе назначается при муковисцидозе с 2011 г.

Маннитол (Бронхитол, АО «Ген Илач») в виде сухого порошка, заключенного в капсулу, вводят 2 раза в день с помощью специального небольшого портативного ингалятора, который приводится в действие собственным дыханием. Препарат используется в качестве дополнения к стандартному комплексному лечению при муковисцидозе, включая дорназу альфа и ингаляционные антибиотики, для улучшения функции легких у взрослых с МВ. Отмечено, что переносимость и короткое время введения Бронхитола (приблизительно 5 мин в клинических исследованиях), комбинации вышеуказанных препаратов и устройств приводят к снижению бремени лечения, потенциально улучшая приверженность к муколитикам [22–25].

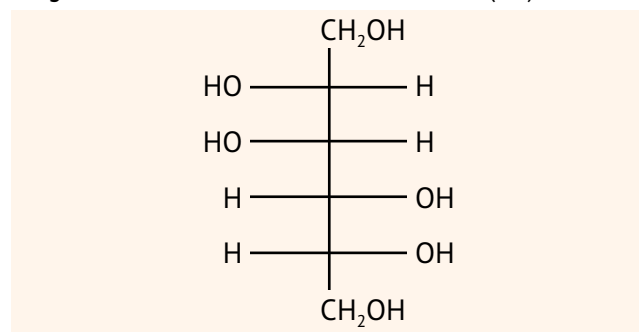
Улучшение гидратации дыхательных путей и выведения слизи из легких является основной терапевтической целью поддержания/восстановления дыхательной функции [26, 27].

При вдыхании маннитола создается осмотический градиент, который облегчает движение воды в просвет дыхательных путей, тем самым увеличивая объем жидкости на поверхности дыхательных путей и улучшая выведение слизи [18, 28].

Также в настоящее время препарат маннитола используется в качестве бронхального провоцирующего средства при измерении гиперреактивности дыхательных путей [29, 30].

Было показано, что ингаляционный маннитол эффективен у пациентов не только с МВ, но и с бронхоэктазами [31, 32]. Исследование 2-й фазы продемонстрировало, что ингаляционный маннитол, вводимый в течение 2 нед, улуч-

- **Рисунок.** Химическая формула маннитола: $C_6H_8(OH)_6$
- **Figure.** Chemical formula for mannitol: $C_6H_8(OH)_6$



шает функцию легких у пациентов с МВ [31]. Исследование 2-й фазы определения дозы дополнительно продемонстрировало, что ингаляционный маннитол в дозе 400 мг ингаляционно обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью, безопасностью и простотой введения [32].

В двух недавних почти идентичных, рандомизированных мультицентровых двойных слепых контролируемых в параллельных группах исследованиях 3-й фазы были изучены безопасность и эффективность ингаляций маннитола у пациентов с МВ за 6 мес [22, 33]. Пациенты перед включением в исследование обязательно проходили через тест на переносимость маннитола (максимальная доза 400 мг). В дальнейшем после рандомизации в отношении 3 : 2 пациенты получали 400 мг маннитола или контрольный препарат 50 мг маннитола дважды в день длительно – 26 нед. Оба исследования имели также открытую фазу, во время которой пациенты получали маннитол дополнительно в течение 26 нед. и более. В исследования были включены пациенты с подтвержденным диагнозом МВ и установленным объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) в пределах 30–90% (CF301) и 40–90% (CF302). Пациенты продолжали ранее назначенную терапию за исключением ингаляций с гипертоническим раствором. Первичным результатом в обоих исследованиях служил показатель ОФВ₁ [33]. В качестве критериев эффективности оценивались также вес мокроты после ингаляции маннитола и частота легочных обострений. Подгруппы анализировались в зависимости от применения ингаляций дорназы альфа, безопасность оценивалась на основе побочных эффектов и лабораторных показателей. Всего для исследования было скринировано 390 пациентов, из которых 341 рандомизированы либо для основной группы (207 человек), либо для контрольной (134 человека). В целом 141 пациент из основной группы и 102 пациента из группы контроля закончили 26-недельное исследование двойной слепой фазы [33]. Всего 130 пациентов из основной группы и 94 из группы контроля согласились войти в открытую фазу и получали 400 мг маннитола дважды в день. Оба этапа исследования продемонстрировали достоверное улучшение функции легких (по показателям ОФВ₁ и ФЖЕЛ): 108,46 мл ($p < 0,001$) для исследования CF301 и 85,94 мл ($p = 0,038$) для исследования CF302 соответственно. При длительном применении препарата Маннитол (более 26 нед.) функция легких увеличилась на +99,5 мл в основной группе по сравнению с контроль-

ной группой ($p < 0,001$), относительное изменение в % составило +4,72% ($p < 0,001$). Достоверный прирост ОФВ₁ сохранялся в течение всей слепой фазы, при этом изменения сохранялись и после вхождения пациентов в открытую фазу (26 нед.), что указывает на пролонгированный характер действия маннитола. Показано, что взрослые пациенты, получавшие Бронхитол, демонстрировали значимое уменьшение риска легочных обострений во время 26-недельной двойной слепой фазы против группы контроля 0,76 (95 CI 0,51–1,13). Побочные явления отмечались в обеих группах и носили характер легких или средне-тяжелых и чаще возникали в основной группе (15,5 и 9,0%). Серьезные побочные эффекты возникали нечасто (3,4 и 1,5% соответственно). Из респираторных жалоб наиболее часто отмечены кашель, кровохарканье и боль в горле.

Одним из последних является исследование, выполненное в педиатрической популяции пациентов. 92 ребенка и подростка в возрасте 6–17 лет получали 400 мг маннитола или плацебо дважды в день в течение 8 нед., этому предшествовал 8-недельный «отмывочный» период. Показано, что легочная функция достоверно улучшается в основной группе, частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в обеих группах. Препарат хорошо переносится и в основной группе отмечено 25% снижение частоты обострения болезни [34].

На территории Российской Федерации препарат был зарегистрирован в сентябре 2016 г. Было проведено исследование по применению препарата Маннитол (ТН Бронхитол) у пациентов Российской Федерации. Целью наблюдательного одноцентрового исследования клинической эффективности и переносимости маннитола явилась оценка опыта применения указанного препарата у пациентов детского возраста с МВ в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 8 нед. в Московском регионе. В 2018 г. на базе отделения муковисцидоза Московского областного консультативно-диагностического центра для детей проведено 2-месячное исследование эффективности и переносимости ингаляционного маннитола у детей. Критериями включения в исследование явилось успешное выполнение пациентом старше 9 лет с подтвержденным диагнозом МВ теста на переносимость ингаляционного маннитола (препарат Бронхитол) – Bronchitol Inhaled Dose Assessment (BIDA). При оценке динамики основных показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких) отмечены достоверные изменения в течение 1-го и 2-го мес. наблюдения, несмотря на достаточно высокие исходные показатели функции легких и непродолжительность исследования. На фоне применения маннитола значительно сократилось время ингаляции по сравнению с проводимыми ранее ингаляциями растворов муколитических препаратов [35].

На базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за период 2020–2022 гг. проведено 42 BIDA-теста на переносимость лекарственного препарата Бронхитол (маннитол), из них 38 тестов пройдено удовлетворительно. Четыре теста не пройдено: у 3 детей отмечалась рвота, у одного ребенка – падение показателей флоуметрии.

ПРИМЕРЫ BIDA-ТЕСТОВ

Пример проведения теста на переносимость маннитола со снижением ОФВ₁.

Пациентка АКВ, 14 лет. Диагноз: «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение [генотип: F508del/F508del]. Хронический гнойный бронхит. Хронический полипозный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Множественные двусторонние бронхоэктазы. Белково-энергетическая недостаточность тяжелая. Формирующийся фиброз печени.

Был проведен BIDA-тест на переносимость лекарственного препарата Бронхитол (маннитол) для принятия решения о введении его в базисную терапию.

Этап 1: исходные показатели ОФВ₁ – 41%Д, ФЖЕЛ – 49%Д и SpO₂ – 97% до приема начальной дозы.

Этап 2: ингаляция Бронхитола в дозе 40 мг (1 капсула 40 мг). SpO₂ – 95%.

Этап 3: ингаляция Бронхитола в дозе 80 мг (2 капсулы 40 мг). SpO₂ – 95%.

Этап 4: ингаляция Бронхитола в дозу 120 мг (3 капсулы 40 мг). SpO₂ – 93%. ОФВ₁ – 28%Д (0,82 л).

Дальнейшее проведение теста было прекращено ввиду нарастания признаков дыхательной недостаточности (появление одышки). Решено было не повторять тест, учитывая тяжелое течение основного заболевания и то, что риск развития осложнений превышает пользу от лечения у данного ребенка.

Пациент АХА, 11 лет. Диагноз: «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение [генотип: W1282R/c.850del]. Хронический гнойный бронхит. Хронический полипозный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Множественные двусторонние бронхоэктазы.

Результат BIDA-тест на переносимость лекарственного препарата Бронхитол (маннитол):

Этап 1: исходные показатели ФВД: ОФВ₁ – 81%Д, ФЖЕЛ – 85%Д. SpO₂ – 99% до приема начальной дозы препарата.

Этап 2: ингаляция Бронхитола в дозе 40 мг (1 капсула 40 мг). SpO₂ – 97%.

Этап 3: ингаляция Бронхитола в дозе 80 мг (2 капсулы 40 мг). SpO₂ – 97%.

Однако пациент пожаловался на тошноту и позывы к рвоте. От дальнейшего исследования отказался. Решено было исследование приостановить.

Через 8 мес. с согласия пациента BIDA-тест был повторен, который был пройден удовлетворительно.

Этап 1: исходные показатели ФВД: ОФВ₁ – 102%Д, ФЖЕЛ – 113%Д. SpO₂ – 99% до приема начальной дозы Бронхитола.

Этап 2: ингаляция Бронхитола в дозу 40 мг (1 капсула 40 мг). SpO₂ – 99%.

Этап 3: ингаляция Бронхитола в дозе 80 мг (2 капсулы 40 мг). SpO₂ – 97%.

Этап 4: ингаляция Бронхитола в дозе 120 мг (3 капсулы 40 мг). SpO₂ – 97%. ОФВ₁ – 100%Д.

Этап 5: ингаляция Бронхитола в дозе 160 мг (4 капсулы по 40 мг). SpO_2 – 97%. $ОФВ_1$ – 97%Д.

В пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с апреля 2019 г. по июль 2022 г. BIDA-тест на переносимость начальной дозы маннитола проведен 45 пациентам с МВ. Все пациенты по данным показателей флоуметрии и измерения пульсоксиметрии тест выполнили удовлетворительно.

Однако у 1 пациентки 10 лет на фоне ингаляций препаратом в момент проведения BIDA-теста отмечалось кровохарканье (объем менее 2 мл). Ее диагноз был следующий: «Кистозный фиброз (муковисцидоз), [генотип F508del/CFTRdele2,3(21kb)], легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Цилиндрические бронхоэктазы верхней и средней долей правого лёгкого. Хронический полипозный риносинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени на фоне ингаляций препаратом в момент проведения BIDA-теста отмечалось кровохарканье (объем менее 2 мл)». Раньше симптома кровохарканья у девочки не было. Из анамнеза болезни известно, что неонатальный скрининг не проводился – девочка родилась в СНГ. В возрасте 2 лет, учитывая клиническую картину, по м/ж был заподозрен муковисцидоз. Данных о проведении потового теста в медицинских документах нет. Проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлен генотип [F508del/CFTR dele 2,3(21kb)]. В 7 лет в связи с первичным высевом *Pseudomonas aeruginosa* проведены курсы антисинегнойной терапии в ингаляциях раствором тобрамицином и колистиметата натрия. По данным флоуметрии у ребенка $ОФВ_1$ – 90%Д, $ФЖЕЛ$ – 94%Д, что является нормой. По результатам лучевых методов обследования: типичная КТ-картина муковисцидоза. Признаки хронического бронхита. Цилиндрические бронхоэктазы верхней и средней долей правого легкого. Эпизод кровохарканья был расценен нами как реакция раздражения слизистой трахео-бронхиального дерева в момент обострения основного заболевания.

Всем остальным 44 пациентам Бронхитол АО «Ген Илал» (маннитол) был рекомендован в качестве дополнения к базисной терапии в амбулаторных условиях.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИЙ МАННИТОЛА (БРОНХИТОЛ)

Ребенок наблюдается с диагнозом: «Муковисцидоз/кистозный фиброз [генотип: F508del/R334W], тяжелое течение. Хронический обструктивный бронхит. Цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы с двух сторон. Хронический полипозный полисинусит. Хронический панкреатит. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени».

Анамнез: «Неонатальный скрининг не проводился, ребенок 2003 г.р. Диагноз муковисцидоз впервые заподозрен в 12 лет, когда при обследовании в связи с повторными бронхитами в Клиническом центре Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова на КТ ГК выявлены распространенные бронхоэктазы, потовая проба сомнитель-

ная (70 и 74 ммоль/л выполнена в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России). В 14 лет пациентка была проконсультирована в торакальном отделении ДГКБ имени Н.Ф. Филатова, где рекомендована консультация генетика, специалиста по муковисцидозу, при проведении генетического обследования диагноз был подтвержден, выявлены 2 мутации в гене CFTR: F508del/R334W, повторная потовая проба в МОКДЦД – 94 ммоль/л. Панкреатическая эластаза 1 кала более 500 мкг/г – сохранная функция поджелудочной железы.

Наблюдается в медико-генетическом отделении ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 14 лет, базисную терапию получает в полном объеме: урсодезоксихолевая кислота 1000 мг, витамины в возрастной дозировке, в качестве муколитической терапии: препарат Дорназа-альфа ингаляционно 2,5 мг 1 раз в день. Назначенные ингаляции с 7% раствором натрия хлорида пациент не выполнял ввиду низкой комплаентности (из-за необходимости тратить много времени на ингаляцию через компрессионный небулайзер). В связи с хроническим высевом *Pseudomonas aeruginosa* в течение последних 5 лет получает антибактериальный препарат Колистиметата натрия по 2 млн ед 2 раза в день ингаляционно.

Динамика ФВД:

2019 г.: $ОФВ_1$ – 48%Д, $ФЖЕЛ$ – 79%Д.

2020 г.: $ОФВ_1$ – 55%Д, $ФЖЕЛ$ – 78%Д.

В 2021 г. был успешно проведен BIDA-тест на переносимость лекарственного препарата Бронхитол (маннитол):

Этап 1: Исходные показатели ФВД: $ОФВ_1$ – 60%Д, $ФЖЕЛ$ – 79%Д, SpO_2 – 97% до приема начальной дозы Бронхитола.

Этап 2: ингаляция Бронхитола в дозе 40 мг (1 капсула 40 мг). SpO_2 – 97%.

Этап 3: ингаляция Бронхитола в дозе 80 мг (2 капсулы 40 мг). SpO_2 – 95%.

Этап 4: ингаляция Бронхитола в дозе 120 мг (3 капсулы 40 мг). SpO_2 – 96%. $ОФВ_1$ – 57%Д.

Этап 5: ингаляция в дозе 160 мг (4 капсулы по 40 мг). SpO_2 – 97%. $ОФВ_1$ – 56%Д.

Через 4 мес. плановый осмотр пациентки на фоне введения дополнительного муколитического препарата Бронхитол (маннитол) согласно инструкции к препарату в дозе 400 мг 2 раза в день. В течение 4 мес. основная базисная терапия оставалась без изменений. Зафиксирована впервые положительная динамика показателей по ФВД: $ОФВ_1$ – 74%Д (значительный прирост на 14%) и $ФЖЕЛ$ – 91%Д. Была отмечена также хорошая комплаентность к препарату и общая приверженность к терапии ввиду удобства использования Бронхитола: отсутствия необходимости в дополнительных технических средствах для проведения ингаляции в виде растворов вне дома и экономии общего свободного времени, а также хорошее самочувствие.

Через полгода при очередном плановом осмотре было отмечено ухудшение состояния пациента, увеличение объема мокроты из-за смены состава микробиологического посева мокроты – первичного высева *Burkholderia cepacia*. Однако, несмотря на это, на фоне базисной терапии с постоянным участием дополнительного муколитиче-

ского препарата Бронхитол (маннитол) в дозе 400 мг 2 раза в день в течение последующих 8 мес. зафиксирован прирост данных флоуметрии на 7%: ОФВ – 67%Д (2,12 л), ФЖЕЛ – 86%Д (3,06 л).

АКТУАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МУКОАКТИВНЫХ СРЕДСТВ

В 2017 г. была опубликована классификация мукоактивных средств согласно мнению экспертов. Однако молекула маннитола в то время не была отражена в таблице [36]. В России препарат находился в процессе регистрации. Хотя молекула должна была занять свое место в разделе «отхаркивающие средства». Мы предлагаем удобную для работы классификацию мукоактивных средств в педиатрии с учетом молекулы маннитола (таблица).

ВЫВОДЫ

Таким образом, препарат Бронхитол безопасен для детей с муковисцидозом, начиная с возраста 6 лет, и прост в применении. Можно выделить несколько важных моментов для выбора Бронхитола для назначения его пациенту с муковисцидозом.

Бронхитол входит в список ЖНВЛС с 2019 г. Препарат можно применять как альтернативный муколитический препарат в случае непереносимости других муколитиков или, что очень важно, в составе базисной терапии муковисцидоза дополнительно, не отменяя другие муколитики. Важными преимуществами препарата являются его лекарственная форма в виде сухого порошка, заключенного в капсулу, предназначенную для ингаляции, что не требует дополнительного хранения в холодильнике и специального дорогостоящего компрессионного небулайзера. Это делает пациента независимым от электрической розетки, дает возможность путешествия и больше свободного времени. На ингаляцию Бронхитола пациент тратит минимум времени, что позитивно сказывается

● **Таблица.** Классификация мукоактивных средств для педиатрической практики

● **Table.** Classification of mucoactive agents for pediatric practice

Муколитические средства			Экспекторанты	Комбинированные препараты
Неферменты		Ферменты	• гипертонические растворы поваренной соли • маннитол • секретомоторные средства • гвайфенезин	Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол
Производные		Дорназа-альфа		
цистеина	вазиклина			
• ацетилцистеин • карбоцистеин • эрдо-стеин	• амброк-сол • бромгексин			

на качестве жизни. Процедура максимально удобна в применении: портативность, гигиена – одноразовое устройство и замена ингалятора каждые 7 дней.

Эффективность препарата выражается в целом в улучшении показателей ФВД и урежении числа обострений бронхолегочного процесса. Бронхитол предназначен для пациентов с муковисцидозом, у которых имеет место непереносимость или недостаточная эффективность дорназы альфа, а также в некоторых случаях рекомендовано совместное использование 2 препаратов [37]. Занятия кинезотерапией с применением Бронхитола (АО «Ген Илч») становятся более эффективными в плане дренажа дыхательных путей.

Бронхитол включен в Национальный консенсус по муковисцидозу с 2019 г., а также прописан в клинических рекомендациях как от 2016 г., так и в новых, от 2021 г.

Следует учитывать, что BIDA-тест должен проводиться в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии пациента, чтобы получить истинные его результаты.

Поступила / Received 05.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2022
Принята в печать / Accepted 21.09.2022

Список литературы / References

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. (ред.). *Муковисцидоз*. 2-е изд., переработанное и дополненное. М.: Медпрактика-М; 2021. 680 с. Режим доступа: <http://www.medpraktika.ru/books/new/?id=316>.
- Kapranov N.I., Kashirskaya N.Y., Kondratieva E.I. *Cystic fibrosis*. 2nd ed. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 680 p. (In Russ.) Available at: <http://www.medpraktika.ru/books/new/?id=316>.
- Boucher R.C. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Int Med*. 2007;261(1):5–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01744x>.
- O'Sullivan B.P., Flume P. The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):505–513. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238909>.
- Flume P.A., Robinson K.A., O'Sullivan B.P., Funder J.D., Vender R.L., Willey-Courand D.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*. 2009;54(4):522–537. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327189/>.
- Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Шадрин Д.И. *М90 Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация)*. 2-е изд., дополненное и переработанное. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2014. 160 с. Режим доступа: <http://ostrovaru.com/biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>.
- Orlov A.V., Simonova O.I., Roslavtseva E.A., Shadrin D.I. *M90 Mucoviscidosis (clinical picture, diagnosis, treatment, rehabilitation, dispensary)*. 2nd ed. St Petersburg: I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University; 2014. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://ostrovaru.com/biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>.
- Giordani B., Amato A., Majo F., Ferrari G., Quattrucci S., Minicucci L. Italian Cystic Fibrosis Registry. *Report*. 2011–2014. Registro Italiano Fibrosi Cistica. Rapporto 2011–2014. *Epidemiol Prev*. 2018;42(1):1–32. <https://doi.org/10.19191/EP18.1-S1.P001.001>.
- Villaverde-Hueso A., Sánchez-Díaz G., Molina-Cabrero F.J., Gallego E., Posada de la Paz M., Alonso-Ferreira V. Mortality Due to Cystic Fibrosis over a 36-Year Period in Spain: time Trends and Geographic Variations. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(1):119. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010119>.
- Keogh R.H., Szczesniak R., Taylor-Robinson D., Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: a longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):218–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.019>.
- Spoonhower K.A., Davis P.B. Epidemiology of cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>.
- 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://mukoviscidosis.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
- Kashirskaya N.Y., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Y., Amelina E.L., Asherova I.K. *Registry of cystic fibrosis patients in the Russian Federation*. 2019. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidosis.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
- Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel P.Jr., Willey Courand D.B. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957–569. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-664OC>.

12. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A., Mueller G., Hadjilias D., Hoag J.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>.
13. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A., Wong A.G., Bailey D.L., Bautovich G.J. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(10):900–903. <https://doi.org/10.1136/thx.52.10.900>.
14. Reeves E.P., McCarthy C., McElvaney O.J., Vijayan M.S.N., White M.M., Dunlea D.M. et al. Inhaled hypertonic saline for cystic fibrosis: reviewing the potential evidence for modulation of neutrophil signalling and function. *World J Crit Care Med*. 2015;4(3):179–191. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v4.i3.179>.
15. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(2):291–293. <https://doi.org/10.1056/NEJMe058293>.
16. Lin A.H.A., Kendrick J.G., Wilcox P.G., Quon B.S. Patient knowledge and pulmonary medication adherence in adult patients with cystic fibrosis. *Patient Prefer Adherence*. 2017;(11):691–698. <https://doi.org/10.2147/PPA.S129088>.
17. Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):91–96. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.09.007>.
18. Blau H., Mussaffi H., Mei Zahav M., Prais D., Livne M., Czitron B.M. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev*. 2007;33(4):491–495. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00669.x>.
19. Riquena B., De Freitas L., Monte V., Lopes A.J., Vicente L., Ferreira Da Silva-Filho R. et al. Microbiological contamination of nebulizers used by cystic fibrosis patients: an underestimated problem. *J Bras Pneumol*. 2019;45(03):e20170351. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170351>.
20. Robinson M., Daviskas E., Eberl S., Baker J., Chan H.K., Anderson S.D. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur Respir J*. 1999;14(4):678–685. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14c30.x>.
21. Daviskas E., Anderson S.D., Jaques A., Charlton B. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2010;137(4):861–868. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2017>.
22. Bilton D., Robinson P., Cooper P., Gallagher C.G., Kolbe J., Fox H. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J*. 2011;38(10):1071–1080. <https://doi.org/10.1183/09031936.00187510>.
23. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K., Flume P.A., Fox H.G., Geller D.E. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(6):645–652. <https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1666OC>.
24. Hurt K., Bilton D. Inhaled mannitol for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(1):19–26. <https://doi.org/10.1586/ers.11.87>.
25. Горинова Ю.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Ингаляционный маннитол – новый муколитический препарат для лечения муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016;26(6):760–765. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-6-760-765>.
26. Zemanick E.T., Harris J.K., Conway S., Konstan M.W., Marshall B., Quittner A.L. et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.09.003>.
27. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel Jr. P.J., 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>.
28. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D., Chan H.K., Eberl S., Bautovich G. Inhalation of dry powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur Respir J*. 1997;10(2):2449–2454. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10112449>.
29. Anderson S.D., Brannan J., Spring J., Spalding N., Rodwell L.T., Chan K. et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3):758–765. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.3.9701113>.
30. Brannan J.D., Anderson S.D., Perry C.P., Freed-Martens R., Lassig A.R., Charlton B. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res*. 2005;6(1):144. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-144>.
31. Jaques A.J., Daviskas E., Turton J.A., McKay K., Cooper P., Stirling R.G. et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;133(6):1388–1396. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2294>.
32. Teper A., Jaques A., Charlton B. Inhaled mannitol in patients with cystic fibrosis: a randomised open-label dose response trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.08.020>.
33. Bilton D., Bellon G., Charlton B. et al. Pooled analysis of two large randomized phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):367–376. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.11.002>.
34. De Boeck K., Haarman E., Hull J., Lands L.C., Moeller A., Munck A. et al. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: A randomized efficacy and safety trial. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):380–387. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.003>.
35. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*. 2019;29(4):436–442. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442>.
36. Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Kondrat'yeva E.I., Zhekayte E.K., Chernyak A.V. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Pulmonologiya*. 2019;29(4):436–442. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442>.
37. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В., Дегтярева М.В., Ильенкова Н.А., Калужин О.В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornye-i-nereshennyye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike>.
38. Sherman N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V., Degtyareva M.V., Ilyenkova N.A., Kalyuzhin O.V. et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornye-i-nereshennyye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike>.
39. Tural D.A., Yalçın E., Emiralioglu N., Özsezen B., Sunman B., Buyuksahin H.N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;(57):142–151. <https://doi.org/10.1002/ppul.25740>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Симонова О.И.
 Концепция и дизайн исследования – Симонова О.И.
 Написание текста – Горинова Ю.В.
 Сбор и обработка материала – Мухина М.А., Высоколова О.В.
 Обзор литературы – Горинова Ю.В.
 Перевод на английский язык – Горинова Ю.В.
 Анализ материала – Высоколова О.В.
 Статистическая обработка – Якушина Е.Е.
 Редактирование – Симонова О.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Симонова О.И., Горинова Ю.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga I. Simonova
 Study concept and design – Olga I. Simonova
 Text development – Yulia V. Gorinova
 Collection and processing of material – Mariya A. Mukhina, Olga V. Vysokolova
 Literature review – Yulia V. Gorinova
 Translation into English – Yulia V. Gorinova
 Material analysis – Olga V. Vysokolova
 Statistical processing – Elena E. Yakushina
 Editing – Olga I. Simonova
 Approval of the final version of the article – Olga I. Simonova, Yulia V. Gorinova

Информация об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующий пульмонологическим отделением, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель службы муковисцидоза медико-генетического отделения, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; oisimonova@mail.ru

Горинова Юлия Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, врач-пульмонолог, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ygorinova@yandex.ru

Высоколова Ольга Владимировна, врач-педиатр медико-генетического отделения, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; olgapopova@list.ru

Мухина Мария Алексеевна, врач-педиатр медико-генетического отделения, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; mariemuch@yandex.ru

Елена Евгеньевна Якушина, врач-педиатр медико-генетического отделения, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; palidum@yandex.ru

Information about the authors:

Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Cystic Fibrosis Service of the Medical Genetic Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; oisimonova@mail.ru

Yulia V. Gorinova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Rare and Hereditary Diseases in Children, Pulmonologist, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; ygorinova@yandex.ru

Olga V. Vysokolova, Pediatrician of the Medical Genetic Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; olgapopova@list.ru

Mariya A. Mukhina, Pediatrician of the Medical Genetic Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; mariemuch@yandex.ru

Elena E. Yakushina, Pediatrician of the Medical Genetic Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; palidum@yandex.ru

Влияние экзогенных и эндогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с муковисцидозом с генетическим вариантом *F508DEL* в гомозиготном состоянии

В.В. Шадрина^{1✉}, verashadrina@mail.ru, Е.Г. Фурман¹, М.А. Старинова², А.Ю. Воронкова², В.Д. Шерман², Е.К. Жекайте², Е.И. Кондратьева²

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Резюме

Введение. При муковисцидозе (МВ) густой секрет с патогенной микрофлорой в дыхательных путях и другие факторы приводят к снижению функции легких, повторным госпитализациям и снижению качества жизни пациентов.

Цель. Оценить влияние эндогенных и экзогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с МВ с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии.

Материалы и методы. Проанализированы показатели спирометрии 379 пациентов с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии в возрасте 6–18 лет по данным Национального регистра больных МВ 2019 г.

Результаты. У детей с МВ в возрасте 6–10 лет показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ были достоверно выше, чем у детей 11–14 и 15–18 лет. Негативное влияние на функцию легких оказывало инфицирование *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* Была выявлена слабая корреляционная связь между нутритивным статусом и респираторной функцией (для ОФВ₁ – $r = 0,229$, $p < 0,001$; для ФЖЕЛ – $r = 0,206$, $p < 0,001$). В Южном, Уральском и Северо-Кавказском федеральных округах Российской Федерации показатели ФВД у пациентов были достоверно ниже, чем в Центральном федеральном округе.

Выводы. Для группы пациентов, носителей генотипа *F508del* в гомозиготном состоянии, были выявлены факторы, негативно влияющие на ФВД: подростковый возраст, низкий нутритивный статус, инфекции дыхательных путей *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *Burkholderia cepacia complex*, цирроз печени с портальной гипертензией и особенности организационной помощи пациентам. Некоторые факторы являются корригируемыми при организации профилактических мероприятий, что может оказать положительное влияние на снижение темпов поражения бронхолегочной системы. Необходим регулярный контроль и своевременная коррекция нутритивного статуса, мониторинг инфекций дыхательных путей, их профилактика и своевременное проведение курсов эрадикационной терапии. Особого внимания требуют пациенты в подростковом возрасте.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания, муковисцидоз, дети, подростки, *F508del* в гомозиготном состоянии

Благодарности: авторы выражают благодарность оргкомитету проекта «Регистр больных муковисцидозом РФ», представителям региональных центров муковисцидоза, пациентам и/или их представителям за предоставленную информацию.

Для цитирования: Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с муковисцидозом с генетическим вариантом *F508DEL* в гомозиготном состоянии. *Медицинский совет.* 2022;16(18):64–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-64-73>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of exogenous and endogenous factors on lung function in children and adolescents with cystic fibrosis with genetic variant *F508DEL* in homozygous state

Vera V. Shadrina^{1✉}, verashadrina@mail.ru, Evgeny G. Furman¹, Marina A. Starinova², Anna Yu. Voronkova², Viktoriya D. Sherman², Elena K. Zhekaite², Elena I. Kondratyeva²

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. In cystic fibrosis (CF), a thick secret with pathogenic microflora in the respiratory tract and other factors lead to a decrease in lung function, repeated hospitalizations and a decrease in the quality of life of patients.

Aim. To evaluate the influence of endogenous and exogenous factors on lung function in children and adolescents with CF with the *F508del* variant in the homozygous state.

Materials and methods. Spirometry parameters were analyzed in 379 patients with the F508del variant in the homozygous state at the age of 6–18 years according to the National Register of CF Patients 2019.

Results. In children with CF at the age of 6–10 years, FEV1 and FVC were significantly higher than in children aged 11–14 and 15–18 years. *P. aeruginosa* and *Achromobacter spp.* infection had a negative effect on lung function. A weak correlation was found between nutritional status and respiratory function (for FEV1 $r = 0.229$; $p < 0.001$; for FVC $r = 0.206$; $p < 0.001$). In the Southern, Urals, and North Caucasian federal districts of the Russian Federation, the parameters of respiratory function in patients were significantly lower than in the Central Federal District.

Conclusions. For a group of patients, carriers of the F508del genotype in the homozygous state, factors that negatively affect respiratory function were identified: adolescence, low nutritional status, respiratory tract infections *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *Burkholderia cepacia complex*, liver cirrhosis with portal hypertension and features of organizational assistance to patients. Some factors are correctable in the organization of preventive measures, which can have a positive impact on reducing the rate of damage to the bronchopulmonary system. Regular monitoring and timely correction of nutritional status, monitoring of respiratory tract infections, their prevention and timely completion of eradication therapy courses are required. Adolescent patients require special attention.

Keywords: lung function, cystic fibrosis, children, adolescents, F508del in the homozygous state

Acknowledgments: we would like to thank the CF Patient Registry of the RF for providing access to patient data and thank the regional CF centre representatives for allowing the use of data.

For citation: Shadrina V.V., Furman E.G., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I. Influence of exogenous and endogenous factors on lung function in children and adolescents with cystic fibrosis with genetic variant F508DEL in homozygous state. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):64–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-64-73>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание, которое приводит к ухудшению функции легких вследствие нарушения работы хлорного канала *CFTR*. При МВ происходит накопление густого вязкого секрета с присоединением патогенной микрофлоры в дыхательных путях, что приводит к снижению функции легких и ухудшению качества жизни пациентов.

Во многих странах существуют регистры пациентов с МВ, созданы и регулярно совершенствуются протоколы ведения больных [1, 2]. Проект «Национальный регистр больных муковисцидозом» в Российской Федерации реализуется с 2011 г., соответствует требованиям европейского регистра и является его частью [3]. Помощь пациентам с МВ постоянно корректируется с учетом новых исследований. В 2016 г. был создан Национальный консенсус [4]. В 2020 и 2021 гг. были пересмотрены федеральные клинические рекомендации [5, 6]. В результате постоянного совершенствования тактики ведения и терапии пациентов в последние годы значительно увеличилась продолжительность их жизни. Однако МВ остается тяжелым заболеванием, а поражение бронхолегочной системы при МВ является основной причиной летальности. По данным регистра больных муковисцидозом Российской Федерации за 2019 г., умерло 52 пациента, из них с бронхолегочной патологией – 39 больных (75%) [7]. В европейском регистре больных МВ 2017 г. отмечено, что среди всех летальных случаев 66,45% – от респираторной патологии¹. По данным регистра больных муковисцидозом США 2020 г., причиной 50,4% смертельных случаев были респираторная или кардиореспираторная патология². В связи с тем что основной причиной летальности при МВ остается бронхолегочная патология, а ОФВ₁ является основным фактором мониторинга функции внешнего дыхания (ФВД) [8], изучение влияния различных факторов на ФВД остается приоритетной задачей.

В настоящее время существует множество тестов, с помощью которых можно оценить функцию легких, в т. ч. и у детей [9]. Однако наиболее распространенным, воспроизводимым и доступным методом остается спирометрия. Этот простой и неинвазивный метод широко применяется для определения легочной функции не только с диагностической целью, но и для контроля лечебных мероприятий, а также оценки прогноза бронхолегочных заболеваний [10, 11].

Известно, что одним из основных факторов, влияющих на ФВД, является патогенность варианта *CFTR* [12, 13]. Для исключения данного воздействия предпочтительно исследовать предикторы влияния на ФВД у детей однородной группы с наиболее частым в мире вариантом F508del в гомозиготном состоянии.

Цель – оценить влияние эндогенных и экзогенных факторов на функцию легких у детей с МВ с вариантом F508del в гомозиготном состоянии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в Национальный регистр больных МВ 2019 г. вошли данные 3 169 пациентов. Формат регистра соответствует европейскому регистру (European Cystic Fibrosis Society³). Проект «Регистр больных МВ Российской Федерации» одобрен Комитетом по этике ФГБНУ «МГНЦ»

¹ European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (year 2017) version 1.3. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2017_v1.3.pdf.

² Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report. 2020. Available at: <https://www.cff.org>.

³ Guidelines for the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/guidelines>.

20 декабря 2012 г., и пациенты с муковисцидозом и/или их представители подписывали информированное согласие. Были проанализированы данные спирометрических показателей 379 пациентов с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии в возрасте 6–18 лет, из них 190 (50,1%) мальчиков и 189 (49,9%) девочек. Диагноз «МВ» был установлен согласно стандартам Национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [4] и европейским стандартам [2].

Критерии включения в исследование: дети в возрасте от 6 до 18 лет, способные выполнить дыхательные маневры при проведении спирометрии, подписание информированного согласия родителями или законными представителями пациентов. Критерии исключения: наличие в анамнезе трансплантации легких и терапии CFTR-модуляторами. Пациенты получали комплексную терапию согласно Национальному консенсусу и Федеральным клиническим стандартам 2016 г.: заместительную ферментную терапию (98,7%), дорназу альфа (99,7%), ингаляции *NaCl* (83,9%), маннитол (6,9%), бронходилататоры (57,0%), антибиотики ингаляционные (57,5%), антибиотики внутривенные (35,9%), антибиотики таблетированные (59,9%), азитромицин (38,5%), оксигенотерапию (1,0%), ингаляционные стероиды (16,1%), пероральные стероиды (4,2%).

Оценку спирометрии проводили с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [10] и рекомендаций ATS/ERS [14].

Оценивали показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁). Данные ОФВ₁% выше 80% считали как легкое поражение легких, от 80 до 40% – умеренное поражение легких, <40% – тяжелое поражение легких⁴.

Массу тела, рост и индекс массы тела (ИМТ) оценивали согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения⁵. При анализе нутритивного статуса детей использовали оценку ИМТ с помощью системы перцентилей. Выделяют 3 зоны, соответствующие интервалам до 25-го перцентиля, 25–75-й перцентиль и выше 75-го перцентиля. Диапазон до 25-го перцентиля включительно относится к зоне «низких» значений. Зоне «высоких» значений соответствуют результаты, относящиеся к диапазону от 76-го до 100-го перцентиля включительно. За нормальные величины приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с муковисцидозом являются показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста – 50-й перцентиль. Микробиологическое исследование проводили согласно стандартам Национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [4]. Хроническую инфекцию определяли по критериям согласно данным ECFSPR. Наличие хронической синегнойной инфекции и инфекции, вызванной другими грамотрицательными бактериями, определяли согласно модифицированному критерию

Лидса (Leeds criteria). Пациент считался хронически инфицированным, если 50% посевов мокроты, собранных в последние 12 мес. (или хотя бы 4 посева за этот период), были положительны [15].

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили средние значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me), IQR – интерквартильный размах. Статистическая обработка проводилась с использованием критериев Манна – Уитни, хи-квадрата Пирсона, точного критерия Фишера, критерия Краскела – Уоллиса, критерия Данна с поправкой Бонферрони. Применялся линейный корреляционный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных спирометрии у 379 детей и подростков с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии показал, что 235 (62,0%) пациентов имели показатели ОФВ₁ более 80% от должных значений, у остальных больных наблюдалось снижение показателей ОФВ₁ различной степени тяжести (рис. 1). Средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ составили $84,4 \pm 20,5$ % долж. и $87,5 \pm 19,2$ % долж. соответственно. Медианы: 85,5 (29,5) % долж. и 89,0 (26,0) % долж. соответственно.

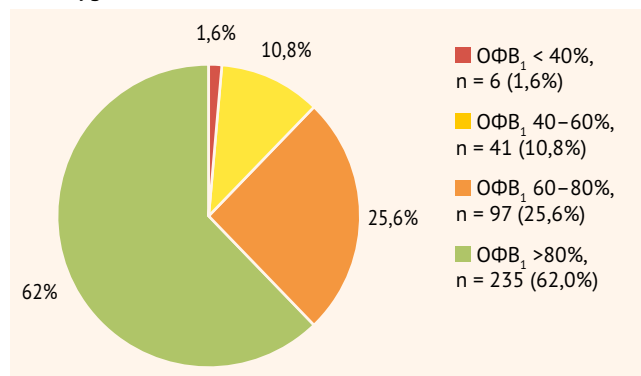
Показатели ФЖЕЛ более 80% от должных значений имели 68,9% пациентов. У 31,1% больных данные ФЖЕЛ были снижены (рис. 2).

При оценке влияния возраста на ФВД самые высокие показатели ФВД были у детей в возрасте 6–10 лет (табл. 1). Данные ФЖЕЛ и ОФВ₁ в группе детей 11–14 лет и подростков 15–18 лет были достоверно ниже, чем в группе детей 6–10 лет.

При оценке влияния пола на показатели ФВД, статистически значимых отличий данных как ОФВ₁, так и ФЖЕЛ между мальчиками и девочками выявлено не было. Кроме того, не было получено статистически достоверных раз-

● **Рисунок 1.** Показатели ОФВ₁ пациентов с муковисцидозом и вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Figure 1.** FEV₁ values of cystic fibrosis (CF) patients homozygous for the *F508del* mutation



⁴ The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Patient Registry. Annual Data Report. 2019. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_23Dec2021.pdf.

⁵ Child growth standards. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/software/en>.

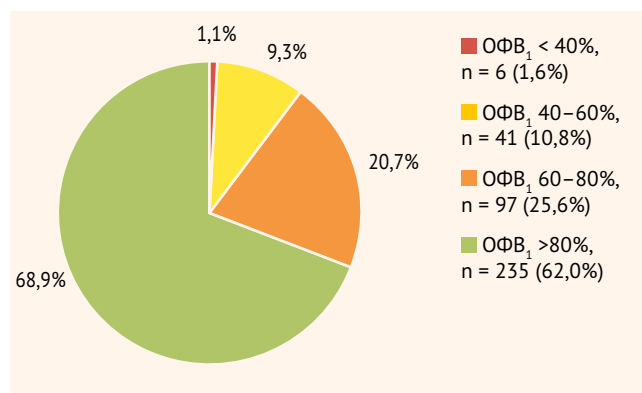
● **Таблица 1.** Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом и вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии в различные возрастные периоды

● **Table 1.** FEV₁ and FVC values of CF patients homozygous for the *F508del* mutation in different age periods

Возраст	Группа	n = 379	ОФВ ₁			ФЖЕЛ		
			М ± SD, % долж.	Ме (IQR), % долж.	P	М ± SD, % долж.	Ме (IQR), % долж.	P
6–10 лет	I	173	90,4 ± 18,2	91,0 (22,0)	–	91,8 ± 16,7	94,0 (21,0)	–
11–14 лет	II	135	80,5 ± 20,3	80,0 (29,0)	P ₁₋₂ < 0,001	83,6 ± 19,7	86,6 (26,2)	P ₁₋₂ < 0,001
15–18 лет	III	71	77,6 ± 22,3	79,7 (30,0)	P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,383	84,6 ± 21,5	85,0 (31,0)	P ₁₋₃ = 0,004 P ₂₋₃ = 0,904

● **Рисунок 2.** Показатели ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом и вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Figure 2.** FVC values of CF patients homozygous for the *F508del* mutation



личий показателей ФВД у мальчиков и девочек в различные возрастные периоды.

Статистически достоверных различий между возрастом установления диагноза и показателями ОФВ₁ у больных МВ в возрасте до 18 лет выявлено не было.

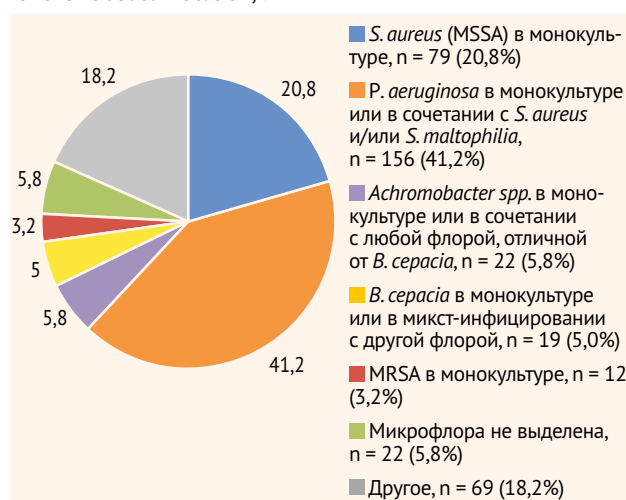
У пациентов с МВ было выявлено инфицирование дыхательных путей различными патогенами, преимущественно *P. aeruginosa* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и/или *S. maltophilia* – у 41,2% больных (рис. 3).

Негативное влияние на показатели ОФВ₁ оказывало инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa* в монокультуре или наличие в мокроте *P. aeruginosa* в сочетании с *S. aureus* и/или *S. maltophilia* при сравнении с *S. aureus* (метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (англ. *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*, MSSA) в монокультуре, $p < 0,001$ (табл. 2). Кроме того, было выявлено статистически значимое различие данных ФВД у пациентов, инфицированных *Achromobacter spp.* в монокультуре или в сочетании с любой флорой, отличной от *Burkholderia cepacia complex* (BCC), при сравнении с *S. aureus* (MSSA) в монокультуре, $p < 0,05$. Также отмечено статистически значимое снижение ОФВ₁ при инфицировании пациентов с BCC в монокультуре или в микст-инфицировании с другой флорой при сравнении с *S. aureus* (MSSA) в монокультуре, $p = 0,037$.

При наличии инфекции, вызванной MRSA, показатели ОФВ₁ были ниже, чем при *S. aureus* (MSSA) в монокультуре, однако статистической достоверности не получено, возможно, в связи с небольшим количеством инфицированных детей данной патогенной микрофлорой (MRSA, $n = 12$).

● **Рисунок 3.** Инфицирование дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии, %

● **Figure 3.** Respiratory tract infection in CF patients homozygous for the *F508del* mutation, %



При оценке влияния физического развития детей на ФВД сравнивали данные спирометрии у детей, имеющих нормальные показатели ИМТ, с данными детей с низкими и высокими значениями ИМТ. Достоверных различий показателей ФВД у детей с нормальными и высокими значениями ИМТ выявлено не было (табл. 6), но показатели ФВД у данных групп были выше, чем у детей с ИМТ ниже 25-го перцентиля. Проведенный анализ по Спирмену показал слабую корреляционную связь между нутритивным статусом (ИМТ) и респираторной функцией: для ОФВ₁ – $r = 0,229$, $p < 0,001$; для ФЖЕЛ – $r = 0,206$, $p < 0,001$. Так, с увеличением ИМТ увеличивались показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ (табл. 3, рис. 4, 5).

Осложнения МВ у детей встречались с разной частотой – от 0,3 до 47,2%. При частоте ниже 1% статистическую обработку не проводили.

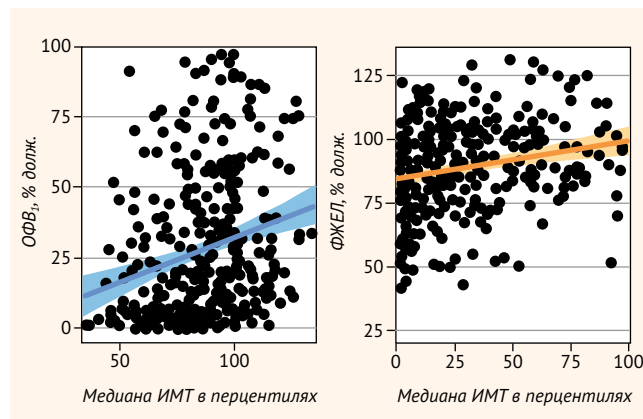
Влияния осложнений МВ на ФВД у детей с МВ выявлено не было.

Однако при сравнении средних показателей и медиан ФВД были выявлены статистически достоверные различия как показателей ОФВ₁, так и показателей ФЖЕЛ у детей с МВ, осложненным циррозом печени с портальной гипертензией (табл. 4).

Несмотря на то что значения ФВД у пациентов при диабете (ОФВ₁ 78,1 ± 19,5%; Ме 78,3 (30,2)%; ФЖЕЛ 79,2 ± 16,3%, Ме 79,0 (20,5)%) были значительно ниже,

● **Рисунок 4.** Зависимость $ОФВ_1$ от ИМТ у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Figure 4.** Dependence of FEV_1 on BMI in CF children homozygous for the *F508del* mutation



● **Рисунок 5.** Зависимость ФЖЕЛ от ИМТ у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Figure 5.** Dependence of FVC on BMI in CF children homozygous for the *F508del* mutation

чем у пациентов без диабета ($ОФВ_1$ $84,7 \pm 20,5\%$; Ме $86,0(28,7)\%$, ФЖЕЛ ($87,8 \pm 19,2\%$, Ме $89,0(25,7)\%$), мы не выявили статистически значимого снижения ФВД у детей при данном осложнении (для $ОФВ_1$ $p = 0,235$; для ФЖЕЛ – $0,062$). Возможно, это было связано с редкой частотой развития диабета и/или коротким сроком прогрессирования данного осложнения в детском возрасте.

Пациентам с показателями $ОФВ_1$ менее 80% должно быть достоверно чаще требовалось назначение антибактериальных препаратов, бронходилататоров и азитромицина (табл. 5).

При изучении влияния места проживания пациентов с МВ сравнивали ФВД больных из различных федеральных округов с данными пациентов из Центрального федерального округа (ЦФО). В составе ЦФО находится Москва и Московская область, где с 1990 г. был организован амбулаторный центр для пациентов с МВ и накоплен многолетний опыт ведения пациентов с МВ [16]. Было выявлено, что в Северо-Кавказском федеральном округе показатели ФВД у пациентов с МВ были достоверно

● **Таблица 2.** Зависимость показателей $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ от микробиологического профиля респираторного тракта у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Table 2.** Dependence of FEV_1 and FVC on the microbiological profile of the respiratory tract in CF children homozygous for the *F508del* mutation

Микробный патоген	n	Группа	ОФВ1			ФЖЕЛ		
			Среднее $\pm$ SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	p	Среднее $\pm$ SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	p
<i>S. aureus</i> (MSSA) в монокультуре	79	I	$91,8 \pm 18,1$	91,0 (21,0)	–	$94,7 \pm 16,8$	96,0 (19,0)	–
<i>P. aeruginosa</i> в монокультуре или в сочетании с <i>S. aureus</i> и/или <i>S. maltophilia</i>	156	II	$79,0 \pm 21,4$	81,0 (30,9)	$P_{1-2} < 0,01$	$83,5 \pm 19,4$	85,8 (27,0)	$P_{1-2} < 0,01$
<i>Achromobacter</i> spp. в монокультуре или в сочетании с любой флорой, отличной от <i>B. ceratia</i>	22	III	$75,3 \pm 24,4$	74,5 (31,6)	$P_{1-3} = 0,01$	$79,7 \pm 22,4$	78,5 (33,3)	$P_{1-3} = 0,02$
<i>B. ceratia</i> в монокультуре или в микстинфицировании с другой флорой	19	IV	$82,8 \pm 15,4$	79,0 (27,0)	$P_{1-4} = 0,037$	$90,3 \pm 18,5$	90,0 (33,0)	$P_{1-4} = 0,550$
MRSA в монокультуре	12	V	$82,8 \pm 18,3$	83,3 (32,9)	$P_{1-5} = 0,120$	$84,7 \pm 15,5$	86,1 (30,2)	$P_{1-5} = 0,660$

● **Таблица 3.** Показатели ФВД в зависимости от перцентильного ряда ИМТ у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Table 3.** Pulmonary function test results depending on the percentiles range of BMI in CF children homozygous for the *F508del* mutation

Перцентиль, ИМТ	Группа	ИМТ, перцентиль	ИМТ, z-критерий	ИМТ, кг/м ²	ОФВ ₁ , % долж.	ФЖЕЛ, % долж.
0–25	I	$9,4 \pm 7,4$	$(-1,51 \pm 0,58)$	$15,2 \pm 1,5$	$82,0 \pm 19,9$	$85,7 \pm 18,3$
25–75	II	$45,7 \pm 13,6$	$(-0,11 \pm 0,12)$	$17,0 \pm 1,9$	$88,3 \pm 19,5$	$90,1 \pm 18,9$
75–100	III	$86,2 \pm 7,7$	$1,18 \pm 0,43$	$19,6 \pm 2,2$	$92,0 \pm 19,1$	$93,3 \pm 16,2$
p		$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-2} = 0,007$ $P_{1-3} = 0,010$ $P_{2-3} = 0,346$	$P_{1-2} = 0,034$ $P_{1-3} = 0,034$ $P_{2-3} = 0,401$

● **Таблица 4.** Показатели ФВД у детей с муковисцидозом, осложненным циррозом печени с портальной гипертензией

● **Table 4.** Pulmonary function test results in children with CF complicated by liver cirrhosis with portal hypertension

Показатель	Группа	n	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			Среднее $\pm$ SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	Среднее $\pm$ SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.
Цирроз печени с портальной гипертензией	I	42	$76,8 \pm 20,0$	78,5 (24,5)	$81,5 \pm 18,7$	86,0 (26,2)
Без цирроза печени и портальной гипертензии	II	337	$85,4 \pm 20,4$	87,0 (27,8)	$88,3 \pm 19,1$	89,0 (25,0)
P_{1-2}			0,010		0,029	

ниже, чем у пациентов, проживающих в ЦФО. Также при сравнении показателей ФВД из ЦФО было отмечено, что у детей из Южного федерального округа достоверно ниже показатели ФЖЕЛ, а у пациентов из Уральского федерального округа – показатели ОФВ₁ (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

У 62% пациентов с МВ с генотипом *F508del/F508del* в возрасте от 6 до 18 лет показатели ОФВ₁ были более 80% долж., у 36% пациентов – от 40 до 80% долж. По данным литературы, у пациентов с МВ с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии отмечено большее снижение ОФВ₁ по сравнению с пациентами с «мягкими» генотипами *CFTR* [17].

У детей в возрасте от 6 до 10 лет показатели ФВД были выше, чем в последующих возрастных группах. Снижение показателей ФВД с возрастом у пациентов с МВ было отмечено в ряде исследований. Описано много факторов, влияющих на снижение функции легких при МВ. Отмечено, что снижение функции легких при МВ в течение жизни, как правило, неравномерное [17]. Ухудшение функции легких

в подростковом возрасте замечено и в ряде исследований ранее. Кроме того, был рекомендован тщательный мониторинг функции легких у подростков с отслеживанием скорости снижения функции легких с применением более агрессивных методов лечения [18].

В нескольких исследованиях было отмечено снижение показателей ФВД у пациентов женского пола, в основном в отношении среднегодового снижения ОФВ₁ [19, 20]. Однако мы не получили статистически значимого влияния пола на ФВД у детей, как и некоторые другие исследователи, оценивающие ФВД при МВ в детском возрасте [21, 22]. Вероятно, у пациентов женского пола ухудшение ФВД в сравнении с пациентами мужского пола происходит в более старшем возрасте.

Известно, что ранняя диагностика МВ положительно влияет на выживаемость [23]. Однако в данном исследовании явные преимущества ранней диагностики (скрининга новорожденных) на функцию легких при МВ не были показаны [24]. Мы также не выявили влияния сроков установки диагноза на функцию легких.

В нашем исследовании было выявлено негативное влияние на ФВД таких инфекций, как *P. aeruginosa*,

● **Таблица 5.** Потребность в терапии в зависимости от ОФВ₁ у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Table 5.** Need for therapy depending on FEV₁ in CF patients homozygous for the *F508del* mutation

Терапия	Применение терапии	Группа	ОФВ ₁ < 80%		ОФВ ₁ ≥ 80%		P ₁₋₂
			n	%	n	%	
Антибактериальная терапия	нет	1	42	29,2	110	46,8	<0,001
	да	2	102	70,8	125	53,2	
Курсы внутривенной антибактериальной терапии	нет	1	83	57,6	160	68,1	0,025
	да	2	61	42,4	75	31,9	
Курсы пероральной антибактериальной терапии	нет	1	53	36,8	108	46,0	0,042
	да	2	91	63,2%	127	54,0%	
Бронходилататоры	нет	1	51	35,4	112	47,7	0,009
	да	2	93	64,6	123	52,3	
Азитромицин	нет	1	78	54,2	155	66,0	0,013
	да	2	66	45,8	80	34,0	

● **Таблица 6.** Данные ФВД у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии в зависимости от места проживания

● **Table 6.** Pulmonary function test results in CF patients homozygous for the *F508del* mutation, depending on where they live

Федеральный округ	Группа	n	ОФВ ₁			ФЖЕЛ		
			Среднее ± SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	P*	Среднее ± SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	P*
Центральный	1	105	87,9 ± 18,8	90,0 (21,5)	–	93,3 ± 15,5	95,0 (18,5)	–
Северо-Западный	2	40	92,6 ± 19,5	92,4 (32,3)	P ₁₋₂ > 0,99	95,1 ± 16,0	97,8 (18,6)	P ₁₋₂ > 0,99
Южный	3	55	79,8 ± 23,4	82,0 (34,0)	P ₁₋₃ = 0,377	80,0 ± 22,2	83,5 (31,5)	P ₁₋₃ = 0,002
Приволжский	4	70	87,2 ± 20,7	86,9 (27,4)	P ₁₋₄ > 0,99	86,9 ± 17,5	88,0 (23,5)	P ₁₋₄ = 0,395

* Критерий Краскела – Уоллиса, критерий Данна с поправкой Бонферрони.

Achromobacter spp. и *B. cepacia*. В целом полученные нами данные соответствовали многим литературным источникам, посвященным изучению ФВД при МВ, где низкие показатели ФВД регистрировались при инфекции *P. aeruginosa*. [21, 25, 26]. Однако клиническая значимость инфекции *Achromobacter spp.* при МВ остается спорной [27]. Выделяют более 30 подвидов *Achromobacter spp.*⁶ В ряде исследований были отмечены выраженные воспалительные изменения в легких при МВ у пациентов, инфицированных *Achromobacter xylosoxidans* [28], более частые обострения и более тяжелое поражение легких [29, 30]. Обсуждаются как причины проявлений различных патогенных свойств *Achromobacter*, например, способность к формированию биопленок у отдельных подвидов микроорганизмов, так и восприимчивость к их патогенному воздействию у макроорганизмов [31]. В нашем исследовании не было возможности идентифицировать подтипы *Achromobacter* у всех пациентов.

Burkholderia cepacia complex представляет собой группу генетически родственных бактерий, вызывающих при МВ клинические проявления от бессимптомной колонизации до молниеносной дыхательной недостаточности. Хроническая колонизация *Burkholderia cepacia complex* связана с устойчивостью к антибиотикам, повышенным риском дыхательной недостаточности и увеличением смертности [32].

Влияние ИМТ на функцию легких было описано во многих исследованиях [33, 34], что чаще обусловлено следствием панкреатической недостаточности при МВ. В нашем исследовании выявлена слабая корреляционная связь.

Связь между функцией легких и заболеваниями печени при МВ остается неясной. Например, некоторые исследования демонстрировали влияние поражений печени при МВ на функцию легких [35, 36], а некоторые – нет [37–39]. В данном исследовании наличие цирроза оказывало влияние на ФВД.

В ряде исследований было описано негативное влияние диабета на функцию легких при МВ [26, 40]. По нашим данным, несмотря на то что значения ФВД при диабете были значительно ниже, чем без него, мы не выявили статистически значимого снижения ФВД у детей при данном осложнении МВ. Возможно, это было связано с редкими осложнениями и/или коротким сроком их прогрессирования в детском возрасте.

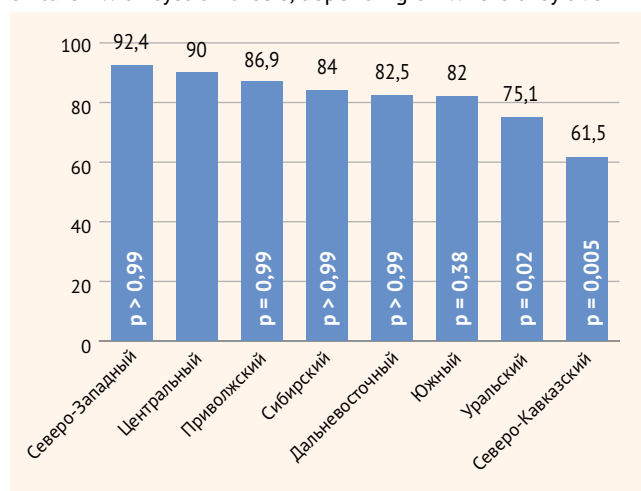
В некоторых регионах Российской Федерации показатели ФВД у пациентов были ниже, чем в ЦФО, что, возможно, было связано с уровнем организации медицинской помощи и лекарственной обеспеченностью пациентов Москвы и Московской области (рис. 6, 7).

ВЫВОДЫ

Для группы пациентов, носителей генотипа *F508del* в гомозиготном состоянии, были выявлены факторы, негативно влияющие на ФВД: подростковый возраст, низкий

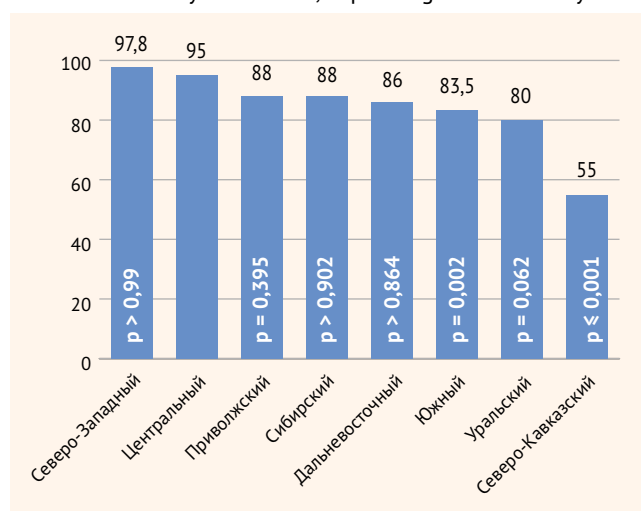
● **Рисунок 6.** Данные ОФВ₁ (% долж.) у детей с муковисцидозом в зависимости от места проживания

● **Figure 6.** FEV₁ results (percentage of predicted values) in children with cystic fibrosis, depending on where they live



● **Рисунок 7.** Данные ФЖЕЛ (% долж.) у детей с муковисцидозом в зависимости от места проживания

● **Figure 7.** FVC results (percentage of predicted values) in children with cystic fibrosis, depending on where they live



нутритивный статус, инфекции дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* и *BCC*, цирроз печени с портальной гипертензией и особенности организационной помощи пациентам. Некоторые факторы являются корригируемыми при организации профилактических мероприятий, что может оказать положительное влияние на снижение темпов поражения бронхолегочной системы и снижение функции легких. Необходим регулярный контроль и своевременная коррекция нутритивного статуса, а также мониторинг инфекций дыхательных путей и своевременное проведение курсов эрадикационной терапии. Динамическое наблюдение состояния пациентов с МВ необходимо проводить в специализированных центрах, особого внимания требуют пациенты подросткового возраста.

⁶ List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Genus *Achromobacter*. Available at: <http://www.bacterio.net/achromobacter.html>.

Список литературы / References

1. Stern M., Bertrand D.P., Bignamini E., Viviani L., Elborn J.S., Castellani C. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;(1 Suppl.):S43–S59. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.011>.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
3. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. и др. Муковисцидоз в России: создание Национального регистра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2014;(4):44–55. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/archive?show=336§ion=4020&returnurl=%2Fauthors%2Fshow3789%2FAmelina_E.L.html.
4. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. М.; 2016. 205 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf.
5. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология.* 2021;(2):135–146. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология.* 2022;(2):153–195. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>.
7. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. М.; 2019. 349 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=l8u5qyx3k442774097>.
8. Rosenfeld M., Allen J., Arets B.H., Aurora P., Beydon N., Calogero C. et al. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Working Group on Infant and Preschool Lung Function Testing. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(2):S1–S11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201301-017ST>.
9. Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Шадрина В.В. Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет. *Пульмонология.* 2019;(6):739–744. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744>.
10. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
11. Seery D., Hill L. Spirometry in Cystic Fibrosis. In: Lewis D. (ed). *Cystic Fibrosis in Primary Care*. Springer Cham; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-25909-9>.
12. Leung G.J., Cho T.J., Kovesi T., Hamid J.S., Radhakrishnan D. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros.* 2020;19(2):255–261. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.007>.
13. Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А., Симонова О.И., Сергиенко Д.Ф., Семькин С.Ю. и др. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология.* 2021;(2):159–166. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166>.
14. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
15. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P., Denton M., Littlewood J.M. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa 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).
16. Куцев С.И., Кондратьева Е.И. 30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». *Пульмонология.* 2020;(3):367–374. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1317>.
17. Harun S.N., Wainwright C., Klein K., Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev.* 2016;20:55–66. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.03.002>.
18. Schiff S., Starks M., Linnemann R.W. Improving lung function in adolescents with CF by tracking annual rate of lung function decline. *BMJ Open Qual.* 2021;10(3):e001199. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-001199>.
19. Cogen J., Emerson J., Sanders D.B., Ren C., Schechter M.S., Gibson R.L. et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(8):763–770. <https://doi.org/10.1002/ppul.23217>.
20. Caley L., Smith L., White H., Peckham D.G. Average rate of lung function decline in adults with cystic fibrosis in the United Kingdom: Data from the UK CF registry. *J Cyst Fibros.* 2021;20(1):86–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.008>.
21. Sanders D.B., Li Z., Laxova A., Rock M.J., Levy H., Collins J. et al. Risk factors for the progression of cystic fibrosis lung disease throughout childhood. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(1):63–72. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-303OC>.
22. Lam G.Y., Goodwin J., Wilcox P.G., Quon B.S. Sex disparities in cystic fibrosis: review on the effect of female sex hormones on lung pathophysiology and outcomes. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00475–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00475-2020>.
23. Tridello G., Castellani C., Meneghelli I., Tamanini A., Assael B.M. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018;4(2):00109–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00109-2017>.
24. Davies G. Does newborn screening improve early lung function in cystic fibrosis? 2020. 20 p. Available at: https://Davies_PRR_CFNBSLungfunctionGDavies_RPUpload.pdf (ucl.ac.uk).
25. Aaron S.D., Stephenson A.L., Cameron D.W., Whitmore G.A. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(11):1336–1345. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.12.010>.
26. Kerem E., Viviani L., Zolin A., MacNeill S., Hatziagorou E., Ellemunter H. et al. ECFS Patient Registry Steering Group Affiliations. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J.* 2014;43(1):125–133. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166412>.
27. Zemanick E.T., Hoffman L.R. Cystic Fibrosis: Microbiology and Host Response. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(4):617–636. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.003>.
28. Hansen C.R., Pressler T., Nielsen K.G., Jensen PØ., Bjarnsholt T., Høiby N. Inflammation in Achromobacter xylosoxidans infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2010;9(1):51–58. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.10.005>.
29. Lambiase A., Catania M.R., Del Pezzo M., Rossano F., Terlizzi V., Sepe A. Achromobacter xylosoxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(8):973–980. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1182-5>.
30. Firmida M.C., Pereira R.H.V., Silva E.A.S.R., Marques E.A., Lopes A.J. Clinical impact of Achromobacter xylosoxidans colonization/infection in patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(4):e5097. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20155097>.
31. Firmida M.C., Marques E.A., Leão R.S., Pereira R.H., Rodrigues E.R., Albano R.M. et al. Achromobacter xylosoxidans infection in cystic fibrosis siblings with different outcomes: Case reports. *Respir Med Case Rep.* 2017;20:98–103. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.01.005>.
32. Garcia B.A., Carden J.L., Goodwin D.L., Smith T.A., Gaggari A., Leon K. et al. Implementation of a successful eradication protocol for Burkholderia

- Cepacia complex in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0594-8>.
33. Nagy R., Gede N., Ocskay K., Dobai B.M., Abada A., Vereczkei Z. et al. A. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e220740. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0740>.
 34. Coverstone A.M., Ferkol T.W. Early Diagnosis and Intervention in Cystic Fibrosis: Imagining the Unimaginable. *Front Pediatr.* 2021;8:608821. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.608821>.
 35. Corbett K., Kelleher S., Rowland M., Daly L., Drumm B., Canny G. et al. Cystic fibrosis-associated liver disease: a population-based study. *J Pediatr.* 2004;145(3):327–332. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.05.051>.
 36. Rowland M., Gallagher C.G., O'Laoide R., Canny G., Broderick A., Hayes R. et al. Outcome in cystic fibrosis liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):104–109. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.316>.
 37. Taberner da V.S., González L.Y., Lama M.R., Martínez Carrasco M.C., Antelo Landeria M.C., Jara Vega P. Chronic liver disease associated with cystic fibrosis: energy expenditure at rest, risk factors, and impact on the course of the disease. *Nutr Hosp.* 2004;19(1):19–27. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14983738>.
 38. Sliker M.G., van der Doef H.P., Deckers-Kocken J.M., van der Ent C.K., Houwen R.H. Pulmonary prognosis in cystic fibrosis patients with liver disease. *J Pediatr.* 2006;149(1):144. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.018>.
 39. Polineni D., Piccorelli A.V., Hannah W.B., Dalrymple S.N., Pace R.G., Durie P.R. et al. Analysis of a large cohort of cystic fibrosis patients with severe liver disease indicates lung function decline does not significantly differ from that of the general cystic fibrosis population. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0205257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205257>.
 40. Атанесян Р.А., Кондратьева Е.И., Крылова Н.А., Климов Л.Я., Долбня С.В. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;(2):278–283. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/articles/1050-Mukovistsidoz-assotsirovannyj_saharnyj_diabet.html. Atanesyan R.A., Kondratyeva E.I., Krylova N.A., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V. Cystic fibrosis-related diabetes. *Medical News of North Caucasus.* 2020;(2):278–283. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/articles/1050-Mukovistsidoz-assotsirovannyj_saharnyj_diabet.html.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кондратьева В.И.
 Концепция и дизайн исследования – Кондратьева В.И., Фурман Е.Г.
 Написание текста – Шадрина В.В., Кондратьева В.И.
 Сбор и обработка материала – Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К.
 Обзор литературы – Шадрина В.В.
 Перевод на английский язык – Шадрина В.В.
 Анализ материала – Кондратьева В.И., Шадрина В.В.
 Статистическая обработка – Старинова М.А.
 Редактирование – Кондратьева В.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Кондратьева В.И., Фурман Е.Г.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kondratyeva
 Study concept and design – Elena I. Kondratyeva, Evgeny G. Furman
 Text development – Vera V. Shadrina, Elena I. Kondratyeva
 Collection and processing of material – Vera V. Shadrina, Anna Yu. Voronkova, Viktoria D. Sherman, Elena K. Zhekaite
 Literature review – Vera V. Shadrina
 Translation into English – Vera V. Shadrina
 Material analysis – Elena I. Kondratyeva Vera V. Shadrina
 Statistical processing – Marina A. Starinova
 Editing – Elena I. Kondratyeva
 Approval of the final version of the article – Elena I. Kondratyeva, Evgeny G. Furman

Информация об авторах:

Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>; verashadrina@mail.ru

Фурман Евгений Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор по науке, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>; furman1@yandex.ru

Старинова Марина Александровна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; registrycrf@gmail.com

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; voronkova111@yandex.ru

Шерман Виктория Давидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>; tovika@yandex.ru

Жекайте Елена Кястутисовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>; Elena_zhekayte@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Information about the authors:

Vera V. Shadrina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>; verashadrina@mail.ru

Evgeny G. Furman, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Vice-Rector for Science, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>; furman1@yandex.ru

Marina A. Starinova, Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; registrycfrf@gmail.com

Anna Yu. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Ffibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; voronkova111@yandex.ru

Viktoria D. Sherman, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>; tovika@yandex.ru

Elena K. Zhekaite, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>; Elena_zhekayte@mail.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Бедаквилин в комплексном лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания

А.В. Мордык^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>, amordik@mail.ru

О.Г. Иванова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0208-3017>, olga-ivanova1969@mail.ru

С.В. Ситникова², <https://orcid.org/0000-0001-9568-9610>, sveta-kptd@mail.ru

В.И. Гусина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4425-4806>, valentina.gusina@mail.ru

А.О. Птухин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2830-161X>, ptuhin.alexandr@gmail.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Клинический противотуберкулезный диспансер №4; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8а

Резюме

Введение. Сохраняющееся с 2018 г. снижение числа больных, выделяющих микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ), определяет приоритет мероприятий по повышению эффективности лечения впервые выявленных больных, в т. ч. ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, с обязательным включением в схемы лечения пациентов новых противотуберкулезных препаратов.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения бедаквилина в комплексном лечении больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 60 больных с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания, рандомизированные в 2 группы: 1-я группа – 30 больных, которым в комбинацию противотуберкулезных препаратов добавлен бедаквилин; 2-я группа – 30 пациентов, получавших терапию без добавления бедаквилина. Бактериовыделение выявлено у всех пациентов 1-й и 2-й групп, тестом на лекарственную чувствительность МБТ подтверждено наличие пре-ШЛУ МБТ. Пациенты обеих исследовательских групп получали антиретровирусную терапию. Длительность наблюдения за пациентами составила 12 мес.

Результаты. В группе пациентов, получавших бедаквилин, отмечены более высокие результаты лечения как по критерию «закрытие полостей распада» (на 14,7%) ($p > 0,05$), так и по критерию «прекращение бактериовыделения» (на 23,3%) ($p < 0,05$).

Выводы. Продемонстрирована высокая клиническая эффективность и безопасность применения бедаквилина в комплексном лечении больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания. Полученные данные позволяют рекомендовать применение бедаквилина в лечении больных с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, выделяющих МБТ с пре-ШЛУ, для повышения эффективности основного курса химиотерапии, профилактики амплификации лекарственной устойчивости МБТ и формирования широкой лекарственной устойчивости МБТ.

Ключевые слова: ВИЧ-ассоциированный туберкулез органов дыхания, пред-широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, коморбидность, бедаквилин, эффективность лечения

Для цитирования: Мордык А.В., Иванова О.Г., Ситникова С.В., Гусина В.И., Птухин А.О. Бедаквилин в комплексном лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания. *Медицинский совет.* 2022;16(18):75–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-75-80>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bedaquiline in the complex treatment of HIV-associated respiratory tuberculosis

Anna V. Mordyk^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>, amordik@mail.ru

Olga G. Ivanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0208-3017>, olga-ivanova1969@mail.ru

Svetlana V. Sitnikova², <https://orcid.org/0000-0001-9568-9610>, sveta-kptd@mail.ru

Valentina I. Gusina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4425-4806>, valentina.gusina@mail.ru

Alexander O. Ptukhin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2830-161X>, ptuhin.alexandr@gmail.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Clinical Antitubercular Dispensary No. 4; 8a, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia

Abstract

Introduction. The continued decline in the number of patients shedding multidrug-resistant mycobacteria (MDR MDR), which has continued since 2018, determines the priority of measures to improve the effectiveness of treatment of newly diagnosed patients, including HIV-associated tuberculosis, with the mandatory inclusion of new anti-tuberculosis drugs in the treatment regimens of patients. drugs.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of bedaquiline in the complex treatment of patients with HIV-associated respiratory tuberculosis.

Materials and methods. In the prospective study was included 60 patients with newly diagnosed HIV-associated respiratory tuberculosis, randomized into 2 groups: group 1 – 30 patients who received bedaquiline in the combination of anti-tuberculosis drugs; group 2 – 30 patients who received therapy without the addition of bedaquiline. Bacterial excretion was detected in all patients of the 1st and 2nd groups, the MBT drug sensitivity test confirmed the presence of pre-XDR MBT. Patients in both study groups received antiretroviral therapy. The follow-up period for patients was 12 months.

Results. In the group of patients treated with bedaquiline, higher treatment results were noted both in terms of the criterion “closing of decay cavities” (by 14.7%) ($p > 0.05$) and by the criterion “cessation of bacterial excretion” (by 23.3%) ($p < 0.05$).

Conclusions. The high clinical efficacy and safety of the use of bedaquiline in the complex treatment of patients with HIV-associated respiratory tuberculosis has been demonstrated. The data obtained make it possible to recommend the use of bedaquiline in the treatment of patients with newly diagnosed HIV-associated tuberculosis, isolating MBT with pre-XDR, to increase the effectiveness of the main course of chemotherapy, prevent the amplification of MBT drug resistance and develop extensive MBT drug resistance.

Keywords: HIV-associated respiratory tuberculosis, pre-XDR MBT, comorbidity, bedaquiline, effectiveness of treatment

For citation: Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V., Gusina V.I., Ptukhin A.O. Bedaquiline in the complex treatment of HIV-associated respiratory tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-75-80>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Период ограничений, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, сопровождавшийся повсеместным уменьшением охвата населения профилактическими осмотрами, оказал неблагоприятное влияние на клиническую структуру впервые выявленного туберкулеза – увеличилась доля случаев с деструкцией легочной ткани, массивным бактериовыделением и фиброзно-кавернозным туберкулезом. При общем снижении показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в структуре контингента умерших отмечен рост удельного веса посмертного выявления заболевания и доли лиц, умерших в течение первого года наблюдения [1]. В 2019–2020 гг. отмечено значительное (на 20,5%) снижение показателя заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, в 2021 г. эта тенденция продолжилась, но была менее выраженной (3,3%) [1]. Сохраняющееся с 2018 г. равномерное снижение числа больных – бактериовыделителей с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ) со среднегеометрическим ежегодным темпом 9,1%, с учетом преимущественного влияния на динамику показателя распространенности туберкулеза с МЛУ возбудителя доли бактериовыделителей с МЛУ МБТ среди контингентов больных туберкулезом (вторичной лекарственной устойчивости), определяет приоритет мероприятий по повышению эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом, в т. ч. ВИЧ-ассоциированным [2–5].

Назначение новых противотуберкулезных препаратов, таких как бекваклин, пациентам, выделяющим МБТ с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ), на наш взгляд, будет также способствовать предупреждению амплификации лекарственной устойчивости МБТ и профилактике формирования широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ. Поскольку для большинства противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения МЛУ-туберкулеза (за исключением бекваклина), не продемонстрировано значимых

фармакодинамических взаимодействий с антиретровирусными препаратами [2], мы считаем актуальным исследование эффективности и безопасности использования бекваклина у пациентов с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ с пре-ШЛУ.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения бекваклина в комплексном лечении больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проводилось на базе БУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер №4» г. Омска в 2020–2021 гг. В исследование были включены 60 больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Критерии включения: наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, ВИЧ-инфекции, бактериовыделения с пре-ШЛУ МБТ, возраст пациента – 18–50 лет, лечение в стационаре, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 50 лет, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, участие пациента в другом исследовании, отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование проводилось в рамках инициативных тем научно-исследовательской работы «Коморбидные заболевания при туберкулезе и ВИЧ-инфекции» № ГР АААА-А19-119012190018-7 от 21.01.2019 г. и «Проблема коморбидности при туберкулезе и инфекционной патологии», № ГР 122020900226-2 от 09.02.2022 г., не ограничивало права пациентов, проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Пациентов распределяли в группы методом «копия – пара», при рандомизации учитывали возраст, пол пациента, характер туберкулезного процесса (форма, распро-

страненность процесса, наличие распада легочной ткани). Основную группу (1-я группа) составили 30 больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которым в комбинацию противотуберкулезных препаратов был включен бедаквилин; группу сравнения составили (2-я группа) 30 пациентов, получавших терапию без добавления бедаквилина. В 1-й группе 22 (73,3%) пациента были лицами мужского пола, 8 (26,7%) – женского, средний возраст больных составил $38 \pm 2,5$ года. Во 2-ю группу также включены: мужчин – 22 (73,3%), женщин – 8 (26,7%), средний возраст пациентов – $39 \pm 1,9$ года ($p > 0,005$). У 20 (66,7%) больных 1-й группы и у 22 (73,3%) – во 2-й группе наблюдали инфильтративный туберкулез легких ($\chi^2 = 0,201$; $p = 0,655$), диссеминированный туберкулез – у 15 (50%) и 13 (43,3%) ($\chi^2 = 0,220$; $p = 0,640$), очаговый туберкулез легких – у 2 (6,7%) и 3 (10%) (ТТФ = 0,679; $p = 0,644$), туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 3 (10%) и 2 (6,7%) соответственно (ТТФ = 0,679; $p = 0,644$). Распад легочной ткани установлен у 22 (73,3%) пациентов в 1-й группе и у 21 (70%) – во 2-й ($\chi^2 = 0,082$; $p = 0,755$). Бактериовыделение выявлено у всех пациентов 1-й и 2-й групп, тестом на лекарственную чувствительность МБТ у всех больных, включенных в исследование, подтверждено наличие пре-ШЛУ МБТ.

Сопутствующую патологию (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, артериальная гипертензия) имели 22 (73,3%) больных в 1-й группе, 21 (70%) – во 2-й, ($\chi^2 = 0,082$; $p = 0,755$). Всем пациентам в исследовательских группах была подтверждена 4Б-стадия ВИЧ-инфекции. Количество CD4+-клеток у больных в 1-й группе составляло (Me, Q25:Q75) 186 (124:196) кл/мл, во 2-й группе – 190 (134:198) кл/мл ($U = 1,076$; $p = 0,243$); вирусная нагрузка соответственно – 116 456 (103 520:182 354) РНК-копий ВИЧ/мл в 1-й группе и 121 546 (101 231:176 723) РНК-копий ВИЧ/мл – во 2-й ($U = 0,829$; $p = 0,356$).

Всем пациентам 1-й группы проводили клиническое, лабораторное (общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, конъюгированный билирубин, АлАТ, АсАТ, тимоловая проба, лактатдегидрогеназа), микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия, посев) ежемесячно, рентгенологическое обследование (МСКТ органов грудной полости) до начала курса химиотерапии и далее – каждые 2 мес., ЭКГ – в первый месяц приема препарата – еженедельно, во второй месяц – 2 раза в месяц, с 3-го по 6-й мес. – 1 раз в месяц; пациенты из 2-й группы обследовались по аналогичной схеме. Микробиологическое исследование до начала лечения включало методы люминесцентной микроскопии, ВАСТЕС MGIT, культуральный метод; всем пациентам до начала терапии проводили исследование мокроты с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР в режиме реального времени, GeneXpert). Лекарственную устойчивость МБТ определяли с помощью непрямого метода абсолютных концентраций [6]. Пре-ШЛУ считали случаи с выделением пациентом МБТ, устойчивых к рифампицину и изониазиду (или

без таковой), в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону [7, 8].

Все больные в группах сравнения получали лечение согласно основным положениям Клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» 2020–2022 гг. [7, 8].

Бедаквилин (Сиртуро®)¹ (рег. № ЛП-002281 от 22.10.2013 г., переоформлен 11.03.2019 г.) – новое противотуберкулезное средство из группы диарилхинолинов. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

Больным в 1-й группе в комбинацию противотуберкулезных препаратов были включены бедаквилин и линезолид, которые пациенты получали в течение 6 мес., пациенты 2-й группы бедаквилин и линезолид не получали. Длительность наблюдения за пациентами составила 12 мес., по истечении которых оценивали эффективность лечения по критериям «заккрытие полостей распада», «прекращение бактериовыделения», принимая во внимание улучшение общего состояния больного и положительную динамику изменений при рентгенологическом исследовании. Всем пациентам исследовательских групп после консультации врача-инфекциониста была назначена антиретровирусная терапия, схема которой включала ламивудин, тенофовир и долутегравир [9].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов прикладных статистических программ Biostat и STATISTICA 12.0. Началу расчетов предшествовало определение характера распределения. При нормальном распределении рассчитывали показатели описательной статистики (среднее (M), ошибка среднего (m), стандартное отклонение (σ); при распределении, отличном от нормального, – Me (медиана), Q_{25} , Q_{75} (25% и 75% квартили), сравнение величин показателей в группах проводили с использованием критерия χ^2 , критерия χ^2 с поправкой Йейтса (при количестве наблюдаемых случаев ≤ 5), точного теста Фишера (ТТФ) (при количестве наблюдаемых случаев < 5), непарного критерия Стьюдента, критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения пациентов исследовательских групп представлены в *табл. 1*.

Согласно данным, представленным в *табл. 1*, прекращение бактериовыделения отмечали чаще у больных 1-й группы: к окончанию 3-го мес. (по результатам люминесцентной микроскопии мазка и посева мокроты) на 16,7% ($p = 0,197$), на 6-м мес. химиотерапии – на 16,7% ($p = 0,191$), на 9-м мес. – на 13,4% ($p = 0,260$), на 12-м мес. – на 23,3% чаще ($p = 0,02$), чем во 2-й группе.

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата бедаквилин для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cf23bb91-d6b4-4891-b695-c7a2b0638650.

● **Таблица 1.** Результаты лечения пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Outcomes of treatment of patients included in the study

Показатель	Группы больных		χ^2	p ¹
	1-я группа n = 30 абс. (%)	2-я группа n = 30 абс. (%)		
Прекращение бактериовыделения				
3 месяца ²	17 (56,7)	12 (40)	1,669	0,197
6 месяцев	20 (66,7)	15 (50)	1,714	0,191
9 месяцев	23 (76,7)	19 (63,3)	1,270	0,260
12 месяцев	28 (93,3)	21 (70,0)	5,455	0,02
Закрытие полости распада ³				
3 месяца ²	0	0	–	–
6 месяцев	12 (54,5)	8 (38,1)	0,601 ⁴	0,439
9 месяцев	18 (81,8)	12 (57,1)	3,101	0,079
12 месяцев	20 (90,9)	16 (76,2)	1,708	0,192

¹ Статистически значимые различия в величинах показателей, $p < 0,05$; ² Количество месяцев от начала основного курса лечения, информация представлена с нарастанием;

³ От числа случаев с распадом легочной ткани; ⁴ χ^2 с поправкой Йейтса.

● **Таблица 2.** Эффективность лечения пациентов, включенных в исследование

● **Table 2.** Efficacy of treatment of patients included in the study

Показатель	Группы больных		χ^2	p^1
	1-я группа n = 30 абс. (%)	2-я группа n = 30 абс. (%)		
Эффективный курс химиотерапии	28 (93,3)	21 (70)	5,455	0,02
Неэффективный курс химиотерапии	2 (6,7)	9 (30)	5,455	0,02
Самовольное прекращение курса лечения	0	3 (10%)	–	–
Летальный исход	0	2 (6,7%)	–	–

¹ Статистически значимые различия в величинах показателей, $p < 0,05$; нулевые частоты исключены из анализа.

Закрытие полостей распада также чаще наблюдали у пациентов 1-й группы: по завершении 3-го мес. химиотерапии рубцевания полости распада не отмечено ни в 1-й, ни во 2-й группах; на 6-м мес. лечения закрытие полости распада регистрировали чаще на 16,4% ($p = 0,439$), на 9-м мес. – на 24,7% ($p = 0,079$), на 12-м мес. – на 14,7%

чаще ($p = 0,192$) в 1-й группе, чем во 2-й. Полученные результаты согласуются с данными, опубликованными другими авторами [9–14].

Эффективность основного курса химиотерапии представлена в **табл. 2**.

Как следует из данных, представленных в **табл. 2**, эффективность лечения (по критерию «прекращение бактериовыделения») группы больных, получавших бедаквилин, была выше на 23,3%, 2 пациента 1-й группы, у которых сохранялось бактериовыделение, были осмотрены торакальным хирургом и определены сроки проведения хирургического вмешательства. Более низкие результаты лечения у пациентов 2-й группы, возможно, были обусловлены меньшей приверженностью пациентов лечению (у 3 пациентов отмечено самовольное прекращение курса химиотерапии). Летальный исход отмечен у 2 пациентов 2-й группы. Полученные результаты согласуются с мнением других авторов [15–20].

Безопасность применения бедаквилина и линезолида обеспечивали круглосуточным мониторингом нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов. В течение всего периода наблюдения серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом бедаквилина и линезолида, требующих отмены препаратов, зафиксировано не было, что согласуется с результатами, полученными другими авторами [21–23].

ВЫВОДЫ

Таким образом, данные, полученные нами в ходе исследования, позволяют утверждать, что применение бедаквилина в комбинации противотуберкулезных препаратов в течение первых 6 мес. основного курса лечения больных с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания, выделяющих микобактерии с пре-ШЛУ, способствует достижению лучших результатов лечения как по критерию «закрытие полостей распада» (на 14,7%), так и по критерию «прекращение бактериовыделения» (на 23,3%). Полученные данные позволяют рекомендовать применение бедаквилина в комплексном лечении больных с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с выделением микобактерий с пре-ШЛУ как для повышения эффективности основного курса химиотерапии больных данной категории, так и для профилактики амплификации лекарственной устойчивости МБТ и формирования широкой лекарственной устойчивости МБТ.



Поступила / Received 28.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2022
Принята в печать / Accepted 25.07.2022

Список литературы / References

- Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;(3):6–12. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1618>.
Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis Situation in the Years of the COVID-19 Pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;(3):6–12. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1618>.
- Дегтярева С.Ю., Зимина В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;(1):33–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>.
Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V. Safety and Efficacy of Multiple Drug Resistant Tuberculosis Treatment in Patients

- with Different HIV Statuses. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;(1):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>.
3. Кандрычын С.В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;(4):66–68. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68>.
Kandrychyn S.V. Detection of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;(4):66–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68>.
 4. Кучерявая Д.А., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Сон И.М., Пономарев С.Б. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи населению по состоянию на май 2020 г.: данные оперативного мониторинга. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(3):312–327. Режим доступа: <https://healthproblem.ru/magazines?magazine=73>.
Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M., Ponomarev S.B. Impact of pandemic COVID-19 anti-tuberculosis for in may of 2020: follow-up observations. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(3):312–327. (In Russ.) Available at: <https://healthproblem.ru/magazines?magazine=73>.
 5. Gupta A., Singla R., Caminero J.A., Singla N., Mrigipuri P., Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India. *Intern J Tuberc Lung Dis*. 2020;(24(6)):637–639. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0212>.
 6. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Попов С.А. и др. *Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза*. М.; 2014. 36 с. Режим доступа: https://roftb.ru/netcat_files/doks/rm.pdf.
Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larioanova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Popov S.A. et al. *Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis*. Moscow; 2014. 36 p. (In Russ.) Available at: https://roftb.ru/netcat_files/doks/rm.pdf.
 7. Васильева И.А., Андронов С.А., Баласанянц Г.С., Батыров Ф.А., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А. и др. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. 151 с. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2022/17109>.
Vasilyeva I.A., Andronov S.A., Balasanyants G.S., Batyrov F.A., Borisov S.E., Burmistrova I.A. et al. *Tuberculosis in adults: clinical recommendations*. Moscow; 2022. 151 p. (In Russ.) Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2022/17109>.
 8. 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. 121 с.
Vasilyeva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V. et al. *Tuberculosis in adults: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 121 p. (In Russ.)
 9. Макаров В.К., Макаров П.В. Антиретровирусная терапия и эффективность лечения коинфекции ВИЧ/туберкулез. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;(2):54–58. Режим доступа: https://infect-dis-journal.ru/journals_infection/611.html?SSr=4701348b3616ffffff27c_07e6071a102f12-519c.
Makarov V.K., Makarov P.V. Antiretroviral therapy and efficiency of treatment of co-infection HIV/tuberculosis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019;(2):54–58. (In Russ.) Available at: https://infect-dis-journal.ru/journals_infection/611.html?SSr=4701348b3616ffffff27c_07e6071a102f12-519c.
 10. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Пахлавоннова А.Д., Казаков А.В., Сокольская Е.А. Опыт применения препарата бекдаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2020;(17):91–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-91-97>.
Aksenova V.A., Klevno N.I., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Sokolskaya E.A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation). *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):91–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-91-97>.
 11. Морозова Т.И., Отпущеникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бекдаквилин 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>.
Morozova T.I., Otpushchennikova 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>.
 12. Пирогова Н.Д., Лешок С.Н., Щипунова Л.В., Белобородова Н.Г. Применение препарата бекдаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(10):53–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
 13. Пирогова Н.Д., Лешок С.Н., Щипунова Л.В., Белобородова Н.Г. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;(10):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
 13. Синицын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М., Галстян А.С., Решетников М.Н., Плоткин Д.В. Лечение туберкулеза в современных условиях. *Терапевтический архив*. 2020;(8):86–94. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000762>.
Sinityn M.V., Kalinina M.V., Belilovsky E.M., Galstyan A.S., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V. The treatment of tuberculosis under current conditions. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(8):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000762>.
 14. Старшинова А.А., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Кудлай Д.А., Павлова М.В., Яблонский П.К. Эффективность применения бекдаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;(5):56–63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>.
Starshinova A.A., Nazarenko M.M., Belyaeva E.N., Kudlay D.A., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. Efficacy of using bedaquiline in treatment of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;(5):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>.
 15. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., Петренко Т.И., Кудлай Д.А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бекдаквилина, 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., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
 16. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бекдаквилина 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>.
 17. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата Бекдаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(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>.
 18. Николенько 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 pharmacoconomics 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>.
 19. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Ершова Е.С., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В. и др. Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (экспериментально-клиническое исследование). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018;(4):33–40. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/11085>.
Pavlova M.V., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Ershova E.S., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V. et al. Prospects for the use of new generation of anti-tuberculosis drugs in treatment of drug-resistant tuberculosis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;(4):33–40. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/RCF/article/view/11085>.
 20. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бекдаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(5):28–42. <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>.
21. Hafkin J., Hittel N., Martin A., Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801154. <https://doi.org/10.1183/13993003.01154-2018>.
22. Achar J., Hewison C., Cavaleiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(10):1711–1713. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>.
23. Баласанянц Г.С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;(9):49–54. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1045>.
- Balasanyants 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.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1045>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Мордык А.В.**
 Концепция и дизайн исследования – **Иванова О.Г.**
 Написание текста – **Иванова О.Г.**
 Сбор и обработка материала – **Гусина В.И., Птухин А.О.**
 Обзор литературы – **Ситникова С.В.**
 Перевод на английский язык – **Мордык А.В.**
 Анализ материала – **Мордык А.В.**
 Статистическая обработка – **Иванова О.Г.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna V. Mordyk**
 Study concept and design – **Olga G. Ivanova**
 Text development – **Olga G. Ivanova**
 Collection and processing of material – **Valentina I. Gusina, Alexander O. Ptukhin**
 Literature review – **Svetlana V. Sitnikova**
 Translation into English – **Anna V. Mordyk**
 Material analysis – **Anna V. Mordyk**
 Statistical processing – **Olga G. Ivanova**

Информация об авторах:

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; amordik@mail.ru
Иванова Ольга Георгиевна, д.м.н., доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел; olga-ivanova1969@mail.ru
Ситникова Светлана Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Клинический противотуберкулезный диспансер №4; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8а; sveta-kptd@mail.ru
Гусина Валентина Ивановна, ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; врач-фтизиатр, Клинический противотуберкулезный диспансер №4; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8а; valentina.gusina@mail.ru
Птухин Александр Олегович, аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; врач-фтизиатр, Клинический противотуберкулезный диспансер №4; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8а; ptuhin.alexandr@gmail.ru

Information about the authors:

Anna V. Mordyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; amordik@mail.ru
Olga G. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; olga-ivanova1969@mail.ru
Svetlana V. Sitnikova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Part, Clinical Antitubercular Dispensary No. 4; 8a, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia; sveta-kptd@mail.ru
Valentina I. Gusina, Assistant of the Department of Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; Phthysilogist, Clinical Antitubercular Dispensary No. 4; 8a, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia; valentina.gusina@mail.ru
Alexander O. Ptukhin, Postgraduate Student of the Department of Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; Phthysilogist, Clinical Antitubercular Dispensary No. 4; 8a, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia; ptuhin.alexandr@gmail.com

Многогранные свойства эрдостеина и его место в лечении заболеваний респираторного тракта

В.В. Салухов, А.В. Николаев, В.В. Иванов, М.А. Журкин, А.А. Чугунов[✉], alexandrchugun@yandex.ru, Д.А. Марченко

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

Резюме

Мукоактивные препараты обычно используются при лечении заболеваний дыхательных путей, таких как хронический бронхит (ХБ) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), при которых гиперкриния является одним из основных клинических признаков. Эрдостеин является одним из наиболее часто используемых мукоактивных агентов для лечения респираторных заболеваний. Эрдостеин – препарат, одобренный для лечения острых и хронических заболеваний легких, изначально разработанный как муколитическое средство. Он принадлежит к семейству препаратов на основе тиолов, которые, наряду с муколитическим действием, также обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и проявляют антибактериальную активность в отношении различных видов бактерий. Эрдостеин является пролекарством, которое трансформируется до активного метаболита М1 (MET 1), обладающего муколитическими свойствами. Экспериментальные исследования подтвердили, что эрдостеин предотвращает или уменьшает повреждение легочной ткани, вызванное окислительным стрессом, а также регулирует выработку активных форм кислорода. Приведены работы, показавшие высокую клиническую эффективность эрдостеина при острых заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Исследование RESTORE – единственное исследование, в котором изучалось влияние препарата на основе тиолов при ХОБЛ с частыми обострениями, подтвердило, что эрдостеин значительно снижает риск острых обострений ХОБЛ, уменьшает их длительность, а также снижает риск госпитализации по поводу ХОБЛ. На профилактическое действие эрдостеина в отношении обострений ХОБЛ не влияли наличие или отсутствие ингаляционных кортикостероидов (ИКС) или количество эозинофилов в крови. Последние исследования в области фармакологических эффектов эрдостеина продемонстрировали многообещающие результаты, что создает предпосылки использования дополнительных фармакологических эффектов эрдостеина в качестве перспективных терапевтических стратегий у больных с заболеваниями легких.

Ключевые слова: ХОБЛ, эрдостеин, карбоцистеин, метаанализ, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Салухов В.В., Николаев А.В., Иванов В.В., Журкин М.А., Чугунов А.А., Марченко Д.А. Многогранные свойства эрдостеина и его место в лечении заболеваний респираторного тракта. *Медицинский совет*. 2022;16(18):82–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-82-89>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multifaceted properties of erdostein and its place in the treatment of respiratory tract diseases

Vladimir V. Salukhov, Andrey V. Nikolaev, Vladimir V. Ivanov, Mikhail A. Zhurkin,

Alexander A. Chugunov[✉], alexandrchugun@yandex.ru, Daniil A. Marchenko

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

Abstract

Mucoactive drugs are commonly used in the treatment of respiratory diseases such as chronic bronchitis (CB) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in which hypercrinia is one of the main clinical features. Erdostein is one of the most commonly used mucoactive agents for the treatment of respiratory diseases. Erdostein is a drug approved for the treatment of acute and chronic lung diseases, originally developed as a mucolytic agent. It belongs to a family of thiol-based drugs, which, in addition to mucolytic action, also have antioxidant and anti-inflammatory properties and exhibit antibacterial activity against various types of bacteria. Erdosteine is a prodrug that is converted to the active metabolite M1 (MET 1), which has mucolytic properties. Experimental studies have confirmed that erdosteine prevents or reduces damage to lung tissue caused by oxidative stress, and also regulates the production of reactive oxygen species. The RESTORE study, the only study that examined the effect of a thiol-based drug in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with frequent exacerbations, confirmed that erdosteine significantly reduces the risk of acute exacerbations of COPD, reduces their duration, and also reduces the risk of hospitalization for COPD. The preventive effect of erdosteine against exacerbations of COPD was not affected by the presence or absence of inhaled corticosteroids (ICS) or the number of eosinophils in the blood. Recent studies on the pharmacological effects of erdosteine have shown promising results, which paves the way for the use of additional pharmacological effects of erdosteine as promising therapeutic strategies in patients with pulmonary diseases.

Keywords: COPD, erdostein, carbocysteine, meta-analysis, N-acetylcysteine

For citation: Salukhov V.V., Nikolaev A.V., Ivanov V.V., Zhurkin M.A., Chugunov A.A., Marchenko D.A. Multifaceted properties of erdocystein and its place in the treatment of respiratory tract diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):82–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-82-89>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная внутренняя медицина – пульмонология здесь не исключение – подразумевает комплексное управление любым хроническим заболеванием, включая воздействие на этиологический фактор, патогенетические звенья болезни, а также на качество жизни пациента [1].

Эрдостеин [N-(карбоксиметилтиоацетил)-гомоцистеин тиолактон] представляет собой препарат на основе тиолов, относящийся к муколитическим средствам [2]. Тиолы представляют собой серосодержащие аналоги спиртов, характеризующиеся наличием сульфгидрильных (–SH) групп в активном центре. Они стабилизируют третичную и четвертичную структуры белков путем образования внутри и межцепочечных дисульфидных связей (S–S), играют важную роль в метаболизме и гомеостазе, а также отвечают за ряд физиологических и патологических процессов [3]. Эрдостеин содержит два атома серы, один из которых представляет собой тиозфир в алифатической боковой цепи, а другой заключен в гетероциклическом кольце (тиолактон). Эти две группы –SH заблокированы, но эрдостеин метаболизируется в печени до соединения с раскрытием кольца, метаболита M1 (Met 1) или (±) -N-(2-карбоксиметилтиоацетил) гомоцистеина, который содержит свободный фармакологически активную –SH-группу по своей химической структуре [4].

Лекарства на основе тиолов, в частности эрдостеин, N-ацетил-1-цистеин (NAC) и S-карбоксиметилцистеин, имеют множество фармакологических эффектов, успешно использующихся в лечении ряда респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, и, возможно, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [3]. Эти препараты традиционно относятся к муколитическим средствам, поскольку они снижают вязкость и эластичность бронхиального секрета за счет уменьшения связей S–S в белках слизи. Однако препараты на основе тиолов могут действовать и как антиоксиданты непосредственно через свободные –SH-группы, служащие источником восстановительных эквивалентов, а также косвенно через пополнение уровня внутриклеточного глутатиона (GSH). Кроме того, препараты на основе тиолов воздействуют на воспаление и могут модулировать тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей в бронхах человека. Имеются также данные о том, что препараты на основе тиолов могут снижать адгезию бактерий к поверхности клеток респираторного эпителия и ингибировать образование биопленок, вызывая разрушение последних и тем самым потенцируя эффективность антибактериальной терапии [3].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭРДОСТЕИНА

Эрдостеин был впервые всесторонне описан в 1996 г. [1]. Хорошо зарекомендовавшая себя муколитическая активность эрдостеина была подтверждена дальнейшими исследованиями, в которых изучалось его влияние на раствор муцина *in vitro*, на мукоцилиарный транспорт у перепелов, на секрецию дыхательных путей у крыс и на кашлевые рефлексы у морских свинок [5]. У перепелов эрдостеин в дозе 600 мг/кг значительно стимулировал мукоцилиарный транспорт, в то время как изменения скорости мукоцилиарного транспорта в группе получавшей S-карбоксиметилцистеин были аналогичны показателям контрольной группы. Кроме того, эрдостеин вызывал гиперкритию у крыс с длительностью эффекта свыше 24 ч после его введения. Эрдостеин также значительно подавлял кашлевые рефлексы, вызванные лимонной кислотой, у морских свинок, не подавляя кашлевые рефлексы, вызванные механическими раздражителями. Данный факт очень важен, поскольку предполагает, что эрдостеин уменьшает кашель, вызванный только раздражителями, связанными с воспалением дыхательных путей, при этом не подавляя гомеостатический кашлевой рефлекс, вызванный механическими раздражителями, такими как наличие слизистых пробок [6].

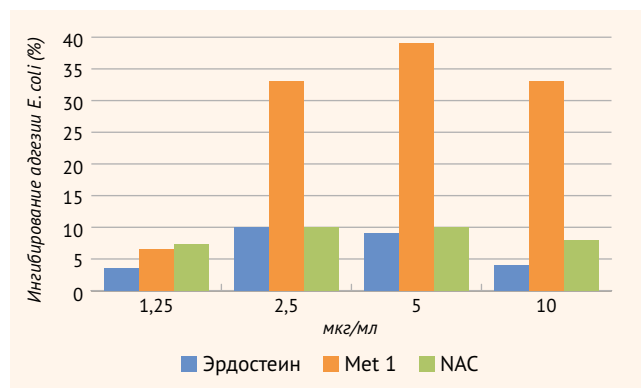
Помимо муколитической активности эрдостеина, внимание мирового научного сообщества сосредоточено также на антиоксидантных и противовоспалительных свойствах этой молекулы. Эрдостеин оказывает антиоксидантное действие на нейтрофилы и эозинофилы из-за действия его метаболита Met 1. Антиоксидантный эффект Met 1 был подтвержден в исследовании, продемонстрировавшем значительное дозозависимое подавление окислительных процессов в нейтрофилах человека [7]. Met 1 также был эффективен в предотвращении перекисного окисления липидов и повреждения ДНК в клетках аденокарциномы легкого человека за счет удаления внутриклеточных активных форм кислорода [8]. Другое исследование подтвердило, что группа –SH Met 1 способна снижать количество N-центрированных радикалов, что является механизмом, объясняющим антиоксидантный эффект эрдостеина [9]. Другие экспериментальные исследования также подтвердили эту гипотезу [10]. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях, выполненных на моделях малых лабораторных животных, были обнаружены противовоспалительные свойства эрдостеина, проявляющиеся в виде снижения активности синтеза провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкин-1β [11].

Не менее важным открытием были и выявленные антибактериальные свойства эрдостеина. Способность бактерий прикрепляться к клеткам слизистой оболочки связана с бактериальными поверхностными молекулами, называемыми фимбриями. Бактериальные фимбрии представляют собой спиральную сборку одного белка, называемого пилином, который содержит дисульфидные связи. Эрдостеин и Met 1 оказывают антибактериальное действие, влияя на целостность молекул пилина. Взаимодействие между –SH-группами Met I и внутрицепочечными дисульфидными связями пилинов может вызывать морфологическое изменение структуры пилина, препятствующее связыванию бактериальных фимбрий с рецептором [12]. Так, по данным P. Braga et al. 1999 г., Met 1 значительно снижал адгезию *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки человека посредством ингибирования на фимбриальном уровне [13]. Графически данный эффект представлен на *рис. 1*.

Добавление Met 1 к кларитромицину усиливало ингибирование адгезивности *S. aureus* к клеткам слизистой оболочки человека по сравнению с монотерапией анти-

● **Рисунок 1.** Сравнительный анализ влияния препаратов на адгезивность кишечной палочки.

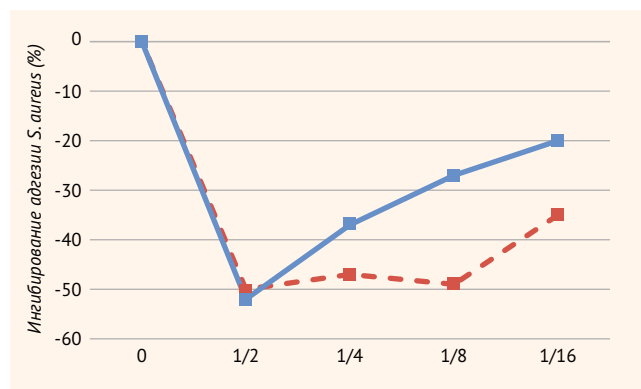
● **Figure 1.** Comparative analysis of the effect of the drugs on *Escherichia coli* adhesiveness



Результаты выражаются в процентах от окончательных средних значений по сравнению с контрольным уровнем.

● **Рисунок 2.** Влияние суб-МИК (10 мкг/мл) кларитромицина отдельно (сплошная линия) и в сочетании с Met 1 (пунктирная линия) на адгезивность *S. aureus*

● **Figure 2.** Effects of sub-MICs (10 µg/mL) of clarithromycin alone (solid line) and in combination with Met 1 (dashed line) on *S. aureus* adhesiveness



биотиком [14]. Аналогично комбинация Met 1 и ципрофлоксацина усиливала ингибирование адгезивности *S. aureus* и *E. coli* к клеткам слизистой оболочки человека по сравнению с применением одного ципрофлоксацина [15], что проиллюстрировано на *рис. 2*.

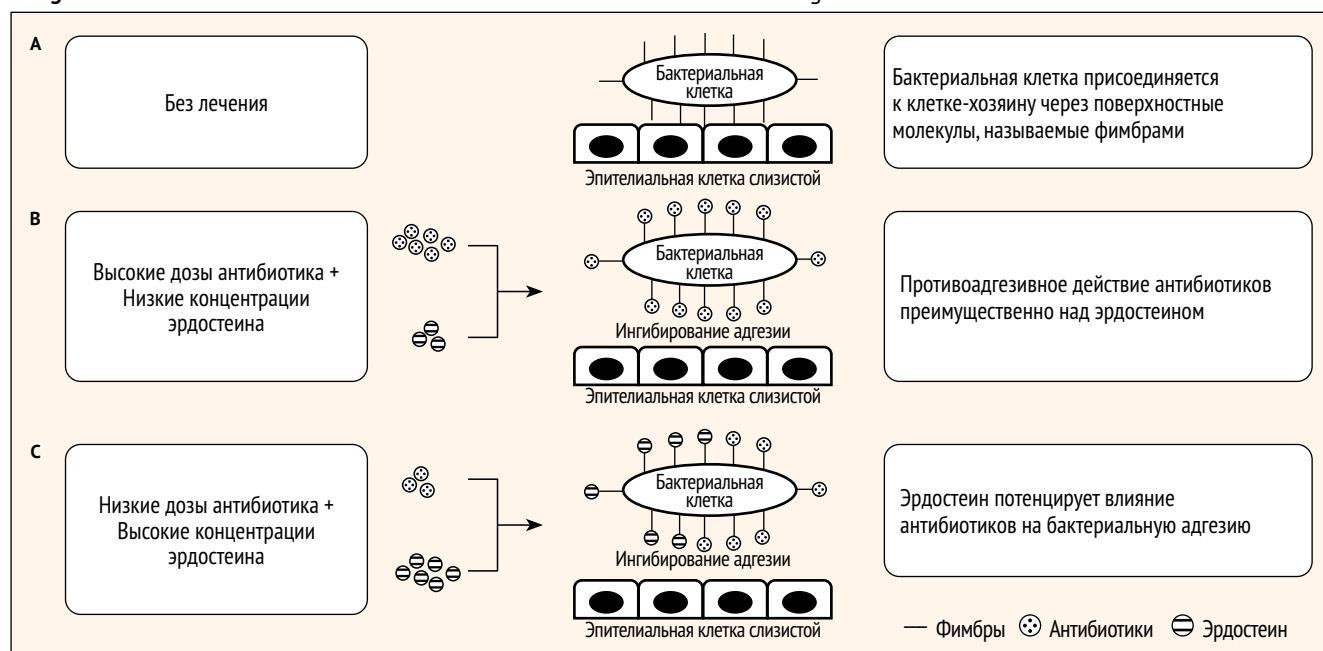
В исследовании, опубликованном G. Ricevuti et al., оценивалось проникновение амоксициллина в мокроту после однократного и многократного введения антибиотика, назначаемого как отдельно, так и в комбинации с эрдостеином. Было установлено, что у больных хроническим бронхитом в фазе обострения получавших эрдостеин, наблюдалось значительное повышение концентрации амоксициллина в мокроте. Наблюдаемый эффект был обусловлен способностью эрдостеина снижать вязкость бронхиального секрета. Эрдостеин разрушает дисульфидные связи, удерживающие гликопротеиновые волокна слизи вместе, что не только ускоряет мукоцилиарный транспорт, но и способствует лучшему проникновению антибиотика в бронхиальный секрет. Таким образом, достигаются более высокие локальные концентрации антибиотиков, что приводит к росту клинической эффективности [16]. Схематическое действие эрдостеина представлено на *рис. 3*.

Более того, как показано в клиническом исследовании, опубликованном C.F. Marchioni et al. в 1995 г., эрдостеин повышает эффективность амоксициллина при лечении хронического бронхита, не влияя на его переносимость. В этом двойном слепом клиническом исследовании, по сравнению с плацебо, эрдостеин назначали пациентам, проходящим антибактериальную терапию амоксициллином, в течение 7–10 дней. Эрдостеин был более активен, чем плацебо, и клиническое улучшение состояния пациента ускорилось, а безопасность повысилась [17]. Это доказывает, что при комбинированном применении эрдостеин потенцирует действие антибиотиков, что в итоге повышает эффективность терапевтической стратегии.

При этом в отличие от эрдостеина NAC, помимо ингибирования пенициллина и цефопина, также способен инактивировать тетрациклин и два антибиотика класса аминогликозидов, такие как неомицин и паромомицин [18]. В исследовании, опубликованном M. Goswami et al. в 2010 г., было проанализировано влияние NAC на различные антибиотики в отношении различных штаммов бактерий, вызывающих респираторные заболевания. Исследование показало, что присутствие NAC может снижать антибактериальную активность антибиотиков, таких как аминогликозиды, фторхинолоны и эритромицин [19]. Также в исследовании других авторов был обнаружен эффект химической нестабильности карбапенемов (в частности, имипенема и в меньшей степени меропенема и эртапенема) в присутствии NAC [20]. Все эти данные свидетельствуют о том, что применение NAC в сочетании с некоторыми антибиотиками не рекомендуется, т. к. это может повлиять на эффективность антибиотика в отличие от совместного применения эрдостеина.

Столь обширные положительные фармакологические эффекты молекулы эрдостеина послужили основой для проведения многочисленных клинических исследований в данной области.

● **Рисунок 3.** Антиадгезивный эффект эрдостеина в комбинации с антибиотиком
 ● **Figure 3.** Anti-adhesion effect of Erdosteine combined with an antibiotic drug



КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭРДОСТЕИНА

В согласованном отчете Американского колледжа пульмонологов (ACCP) о лечении кашля, опубликованном в 1998 г., эрдостеин упоминается как препарат для лечения кашля у пациентов с бронхитом [21].

Однако уже в 1996 г. было признано, что эрдостеин обладает множественными фармакологическими эффектами, важными для лечения ХОБЛ вне обострения, и имеет потенциал для снижения риска обострения ХОБЛ [1]. Поэтому в дальнейшем были предприняты значительные усилия для оценки роли эрдостеина в тактике ведения пациентов с ХОБЛ как в ремиссии, так и в период обострения.

Клиническая эффективность 21-дневного лечения эрдостеином в дозе 300 мг 2 раза в сутки оценивалась у 170 больных ХОБЛ с хронической гиперсекрецией слизи. Общий показатель эффективности (частота кашля + тяжесть кашля + затрудненное дыхание + одышка), а также интенсивность и частота кашля были статистически значимыми в пользу эрдостеина по сравнению с плацебо [22].

В исследовании EQUALIFE оценивалась эффективность 8-месячного перорального лечения эрдостеином в дозе 300 мг два раза в день у 155 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести в зимний период. По сравнению с плацебо эрдостеин значительно снижал количество обострений ХОБЛ и количество дней госпитализации, а также улучшал качество жизни с более низкой средней общей стоимостью лечения заболевания [23].

Не менее интересные данные, подтверждающие фармакологический эффект эрдостеина в виде снижения оксидативного стресса, были получены в исследовании R. Dal Negro et al. в 2008 г. Эрдостеин (600 мг/сут), вводимый в течение 10 дней пациентам с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, вызывал существенное снижение уровня активной формы кислорода в крови и concentra-

ции ИЛ-8 в бронхиальном секрете после четвертого дня лечения и значительное снижение уровня 8-изопроста-на (продукт перекисного окисления липидов) в крови через 10 дней по сравнению с плацебо [24].

В 2017 г. было опубликовано исследование RESTORE (Reducing exacerbations and symptoms with oral erdosteine treatment for COPD). В этом исследовании изучалось влияние препарата на основе тиолов у 467 пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями. Для участия в этом исследовании пациенты должны были иметь два или более обострений ХОБЛ, требующих медицинского вмешательства, в течение предыдущих 12 мес., но не иметь обострений ХОБЛ в течение предыдущих 2 мес. После 2-недельного подготовительного периода 228 пациентов получали пероральный эрдостеин в утвержденной дозе 300 мг два раза в день, а 239 пациентов получали плацебо в течение 12 мес. в дополнение к их обычной поддерживающей терапии ХОБЛ. Эрдостеин снижал частоту обострений на 19,4% (0,91 против 1,13 обострений/пациент/год для эрдостеина и плацебо соответственно) в основном за счет влияния на частоту легких обострений (0,23 против 0,54 обострений/пациент/год для эрдостеина и плацебо соответственно). Эрдостеин вызывал снижение продолжительности всех обострений на 24,6% ($9,5 \pm 7,2$ дня в группе эрдостеина против $12,6 \pm 9,7$ дня в группе плацебо) независимо от тяжести обострения. Эрдостеин также смог значительно улучшить субъективные оценки состояния, а также снизил продолжительность всех обострений на 6% ($9,5 \pm 7,2$ дня в группе эрдостеина по сравнению с $12,6 \pm 9,7$ дня в группе плацебо) независимо от тяжести обострения [25]. Апостериорный анализ 254 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести по данным спирометрии (постбронхорасширяющий ОФВ₁ 50–79% от должного) в исследовании RESTORE, 126 из которых получали 300 мг эрдостеина два раза в день, а 128 – плацебо, про-

демонстрировал не только снижение средней частоты обострений при применении эрдостеина, по сравнению с плацебо на 47% (0,27 против 0,51 обострения на пациента в год соответственно), и снижение частоты легких обострений на 58,3% (0,23 против 0,53 обострения легкой степени на пациента в год), но также сокращение средней продолжительности обострений у пациентов, получавших эрдостеин (9,1 дня против 12,3 дня в группе плацебо), со значительным сокращением продолжительности легких и среднетяжелых и тяжелых обострений [26]. Кроме того, лечение эрдостеином приводило к увеличению среднего времени до первого обострения (182 дня для эрдостеина против 169 дней для плацебо) и среднего времени без обострений (279 дней для эрдостеина против 228 дней для плацебо).

М. Cazzola et al. в 2020 г. провели метаанализ соответствующих исследований в отношении применения эрдостеина у пациентов с ХОБЛ, опубликованных до 31 июля 2017 г. В результате было установлено, что лечение эрдостеином было связано со значительным уменьшением симптомов как по сравнению с плацебо, так и в сравнении с другими муколитиками. Результаты этого исследования показали, что эрдостеин в сочетании с антибиотиками более эффективен, чем монотерапия антибиотиками у пациентов с хроническим бронхитом/ХОБЛ, особенно при лечении острых инфекционных обострений, что послужило основанием для добавления эрдостеина к обычному лечению [12].

В Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2020 указано, что муколитические/антиоксидантные препараты, такие как эрдостеин, S-карбоксиметилцистеин и NAC, следует использовать у пациентов, не получающих ИГКС, поскольку они могут снизить риск острого обострения ХОБЛ и улучшить состояние здоровья. Однако между этими тремя препаратами на основе тиолов не делается различий. В связи с этим был проведен попарный и сетевой метаанализ для сравнительной оценки эффективности эрдостеина, S-карбоксиметилцистеина и NAC при обострении ХОБЛ,

а также для оценки продолжительности обострения ХОБЛ и влияния на частоту госпитализаций. M. Rogliani et al. в 2019 г. проверили метаанализ данных, полученных из семи РКИ, включающих 2 753 пациента с ХОБЛ (11,15% получали эрдостеин в дозе 600 мг/сут; 18,27% получали S-карбоксиметилцистеин в дозе 1 500 мг/сут; 20,41% получавших NAC в дозе 1 200 мг/сут и 50,16% получавших плацебо). Все три препарата значительно снижали риск обострения ХОБЛ, но сетевой метаанализ показал, что эрдостеин является наиболее эффективным средством для предотвращения риска обострения ХОБЛ, за ним следуют S-карбоксиметилцистеин и NAC [27].

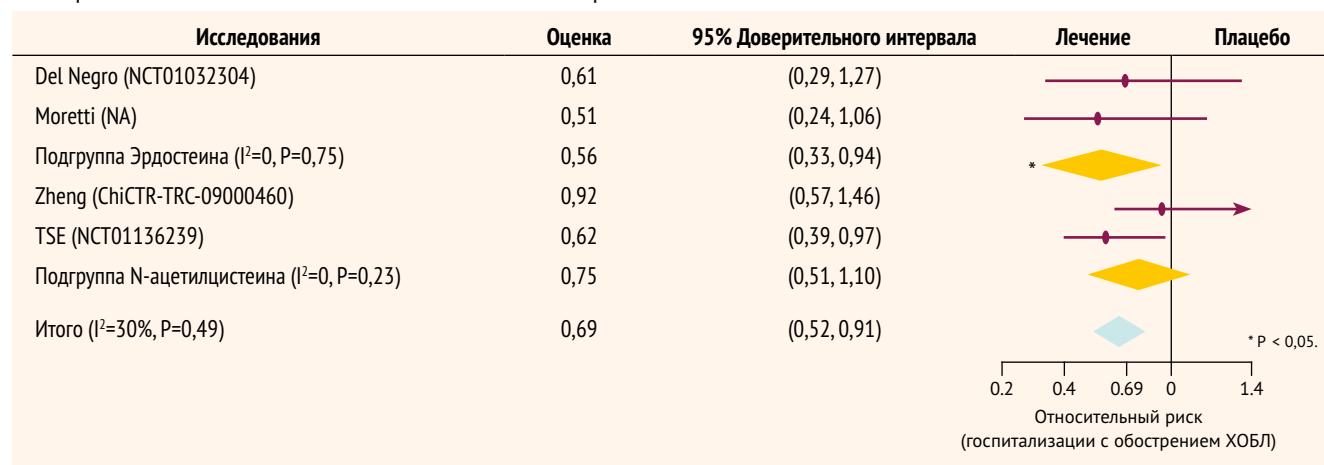
Анализ числа пациентов, нуждающихся в лечении, показал, что 10,11% пациентов должны были лечиться эрдостеином в течение 1 года, чтобы предотвратить одно обострение ХОБЛ, по сравнению с плацебо, в то время как значения нуждающихся в лечении для обоих S-карбоксиметилцистеин и NAC существенно не отличались от плацебо. Было установлено, что только эрдостеин снижал риск развития по крайней мере одного обострения ХОБЛ и риск госпитализации из-за обострения ХОБЛ, в то время как эрдостеин и NAC значительно снижали продолжительность обострения ХОБЛ, что продемонстрировано на рис. 4.

Все три препарата в целом хорошо переносились [27]. Наиболее вероятно, что данный эффект связан с особенностями молекулы эрдостеина, имеющей больший период полувыведения (5 ч) в сравнении с NAC (1 ч), что позволяет поддерживать более длительное время активную концентрацию препарата в организме и, как следствие, приводит к более быстрому терапевтическому эффекту.

Представленные выше позитивные эффекты эрдостеина при ХОБЛ могут быть востребованы и при острой инфекционной патологии респираторного тракта. Это было продемонстрировано в недавнем исследовании ERICA (Erdosted in acute Respiratory Infections in Children – could we rationalise the Antibiotic treatment?), выполненном на детях дошкольного возраста с рецидивирующей острой инфекцией верхних дыхательных путей [28].

● **Рисунок 4.** Диаграмма попарного метаанализа вторичных конечных точек: влияние эрдостеина и N-ацетилцистеина на риск госпитализации из-за обострения ХОБЛ по сравнению с плацебо

● **Figure 4.** Forest plot of pair-wise meta-analysis of secondary endpoints: impact of Erdosteine and N-acetylcysteine on the risk of hospitalization due to acute exacerbation of COPD vs. placebo



Использование эрдостеина (назначаемого по массе тела) привело к значимо более редкому применению антибактериальных препаратов по сравнению с предшествующим сезоном. Среднее количество антибиотиков, использованных во время исследуемого сезона, составило 0,06 (95% ДИ: 0,04; 0,09) против 2,32 (95% ДИ: 2,24; 2,39) в предыдущем сезоне; $p < 0,001$. Авторы данной работы сделали вывод, что своевременное назначение эрдостеина при начальных признаках предполагаемо вирусных острых бронхитов или трахеобронхитов способствует значительному сокращению антибиотикотерапии у детей и обладает хорошим противорецидивным потенциалом.

Эти результаты поддерживает и более раннее рандомизированное исследование, сопоставлявшее у детей (2–12 лет) с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей эффективность комбинированного применения эрдостеина и амоксициллина с изолированным использованием амоксициллина при одинаковых сроках лечения – 7,5 дней. По данным исследования, начиная с 3-го дня наблюдения группа комбинированного лечения демонстрировала значимо более эффективное влияние на тяжесть кашля и выраженность хрипов, чем группа пациентов, получавших только амоксициллин [29]. В другом клиническом исследовании у пациентов старше 18 лет с острым бронхитом и продуктивным кашлем оценивали эффективность и переносимость эрдостеина в комбинации с котримоксазолом. Это исследование подтвердило, что комбинированное лечение ускоряет разрешение бронхита, способствуя более быстрому восстановлению проходимости дыхательных путей и уменьшению кашля [30]. Подобная эффективность эрдостеина при острых бронхитах с продуктивным кашлем, а также его репутация своего рода «усилителя» антибактериальных препаратов, доказанная в многочисленных исследованиях, определила популярность препарата в реальной клинической практике и нашла свое отражение в многочисленных практических рекомендациях и обзорах [31].

Еще один небезынтесный аспект применения эрдостеина изучен в период пандемии (COVID-19) у пациентов, перенесших инфекцию среднетяжелого и тяжелого течения (с дыхательной недостаточностью), которые в раннем постковидном периоде нередко характеризовались утомляемостью, сухим кашлем, одышкой и связанным с этим снижением качества жизни. Добавление у них к стандартной терапии эрдостеина в суточной дозе 600 мг в сутки в течение 15 дней после госпитализации по сравнению с контролем приводило к достоверному повышению качества жизни по данным опросника (HRQoL) со значимым нивелированием одышки и других приведенных жалоб [32]. Авторы исследования связали продемонстрированный положительный эффект эрдостеина не с муколитическими, а с антиоксидантными свойствами препарата, снижающими выраженность оксидативного стресса, вызванного инфекцией, что по вышеописанному «глутатионовому» механизму способствовало более эффективному восстановлению респираторного тракта после COVID-19.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭРДОСТЕИНА В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

В настоящий момент нет ни одного исследования, доказывающего эффективность применения эрдостеина в качестве дополнительной терапии к стандартным методам лечения бронхиальной астмы. Однако данные экспериментального исследования на модели аллергического воспаления, инициированного у морских свинок, показали, что 10-дневное лечение эрдостеином приводило к бронходилатации и стимуляции частоты цилиарных сокращений, но не влияло на кашлевой рефлекс, вызванный раздражителем, что является положительным результатом, поскольку указывает на то, что эрдостеин не подавляет экстракцию слизи из дыхательных путей при кашле [33].

Эрдостеин продемонстрировал умеренное снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-5 и IL-13 и увеличение концентрации IL-10, являющихся мощными регуляторами аллергических воспалительных реакций. Эти результаты предполагают перспективность применения эрдостеина у пациентов с бронхиальной астмой в качестве дополнительной терапии.

Этот же уникальный среди муколитических препаратов противовоспалительный профиль, который демонстрирует эрдостеин, может быть востребован и при COVID-19, как известно, вызывающий гипervоспалительную реакцию с развитием цитокинового шторма [34]. Действительно, индуцированное эрдостеином снижение выработки изопростана в дыхательных путях, а также уменьшение С-реактивного белка в плазме крови может вносить позитивный вклад в терапию новой коронавирусной инфекции и, безусловно, подразумевает необходимость дальнейших его исследований при COVID-19 [35].

Препараты на основе тиолов также могут быть полезны для лечения ИЛФ из-за участия кислородных радикалов и снижения уровня концентраций глутатиона в патогенезе и прогрессировании ИЛФ [2]. Несколько экспериментальных исследований показали, что эрдостеин эффективен в предотвращении индуцированного блеомицином фиброза легких у крыс, вероятно, за счет подавления накопления нейтрофилов, снижения перекисного окисления липидов и поддержания антиоксидантных свойств и свойств абсорбера свободных радикалов [36].

В литературе также представлены данные об ингибирующем влиянии эрдостеина на легочное воспаление путем торможения продукции IL-6, TNF- α и NF- κ B, что также предотвращает индуцированный блеомицином легочный фиброз. Эти экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение эрдостеина заслуживает дальнейшего изучения у пациентов с ИЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эрдостеин обладает широким спектром фармакологических эффектов, такими как антиоксидантный, противовоспалительный и антибактериальный, а также способен влиять на тонус бронхов. Эта особенность делает молекулу эрдостеина чрезвычайно интересной при неко-

торых патологиях дыхательной системы. Возможность контролировать ХОБЛ и ее прогрессирование, улучшение качества жизни пациентов позволяют использовать эрдо-стеин как действенное средство профилактики и лечения обострений ХОБЛ в реальной клинической практике. Также имеющаяся доказательная база позволяет с успехом применять эрдостеин и при острых заболеваниях нижних дыхательных путей. Перспективным является проведение дальнейших исследований по применению эрдостеина при других острых и хронических заболеваниях легких, а также при COVID-19, где реализация многочисленных эффектов препарата может способствовать

более эффективной профилактике и терапии легочной патологии. Немаловажным при этом является хороший профиль безопасности препарата, обусловленный тем, что эрдостеин является пролекарством и практически не имеет побочных эффектов, не проявляя межлекар-ственного взаимодействия и не требуя пересмотра сопут-ствующего лечения, что позволяет применять данную терапию у лиц широкого возрастного диапазона с самой разнообразной коморбидной патологией.



Поступила / Received 16.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2022

Принята в печать / Accepted 03.10.2022

Список литературы / References

1. Салухов В.В., Харитонов М.А. (ред.). *Практическая пульмонология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 416 с. Salukhov V.V., Kharitonov M.A. (eds.). *Experimental Pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 416 p. (In Russ.)
2. Dechant K.L., Noble S. Erdosteine. *Drugs*. 1996;52(6):875–881. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652060-00009>.
3. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(7):452–463. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.015>.
4. Miyake K., Kaise T., Hosoe H., Akuta K., Manabe H., Ohmori K. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205–209. <https://doi.org/10.1007/s000110050447>.
5. Hosoe H., Kaise T., Ohmori K., Isohama Y., Kai H., Takahama K., Miyata T. Mucolytic and antitussive effects of erdosteine. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51(8):959–966. <https://doi.org/10.1211/0022357991773230>.
6. Hattori M. Mucociliary function of chronic inflammation in upper and lower airways. *Auris Nasus Larynx*. 1994;21(4):219–225. [https://doi.org/10.1016/S0385-8146\(12\)80084-8](https://doi.org/10.1016/S0385-8146(12)80084-8).
7. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Azneimittelforschung*. 2000;50(8):739–746. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300281>.
8. Marabini L., Calò R., Braga P.C. Protective effect of erdosteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA-damage in lung epitheli- al cells. *Azneimittelforschung*. 2011;61(12):700–706. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300590>.
9. Braga P.C., Culici M., Dal Sasso M., Falchi M., Spallino A. Free radical scaveng- ing activity of erdosteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacol*. 2010;85(4):195–202. <https://doi.org/10.1159/000275063>.
10. Boyaci H., Maral H., Turan G., Başyigit I., Dillioğlu M.O., Yildiz F. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;281(1–2):129–137. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-0640-3>.
11. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K., Han E.S., Lee C.S. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radi- cal production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(4):173–179. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x>.
12. Cazzola M., Page C., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. *Drugs*. 2020;80(17):1799–1809. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01412-x>.
13. Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its meta- bolites on bacterial adhesiveness. *Azneimittelforschung*. 1999;49(4):344–350. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300425>.
14. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clari- thromycin alone. *Chemotherapy*. 2001;47(3):208–214. <https://doi.org/10.1159/000063223>.
15. Dal S.M., Bovio C., Culici M., Braga P.C. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res*. 2002;28(2–3):75–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12224380>.
16. Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E., Gazzani G., Fregnan G.B. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585–590. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
17. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A., Hanard T., Noseda G., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(11):612–618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986>.
18. Saggars B.A., Lawson D. Some observations on the penetration of antibiotics through mucus *in vitro*. *J Clin Pathol*. 1966;19(4):313–317. <https://doi.org/10.1136/jcp.19.4.313>.
19. Goswami M., Jawali N. N-acetylcysteine-mediated modulation of bacterial antibiotic susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3529–3530. <https://doi.org/10.1128/aac.00710-10>.
20. Landini G., Di Maggio T., Sergio F., Docquier J.D., Rossolini G.M., Palleschi L. Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7513–7517. <https://doi.org/10.1128/aac.01334-16>.
21. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M., Fuller R., Gold P.M., Hoffstein V et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114(Suppl. 2): 133S–181S. https://doi.org/10.1378/chest.114.2_supplement.133S.
22. Aubier M., Berdah L. Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabi- lized chronic bronchitis with hypersecretion. *Rev Mal Respir*. 1999;16(4):521–528. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10549062>.
23. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R., Da Porto R., Dolcetti A., Grandi P. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmo- nary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(4):143–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660>.
24. Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella S. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(2):304–308. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.07.004>.
25. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M., Fontana G., Page C., Cicero A.F. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700–1711. <https://doi.org/10.1183/13993003.00711-2017>.
26. Calverley P.M., Page C., Dal Negro R.W., Fontana G., Cazzola M., Cicero A.F. et al. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;2019:2733–2744. <https://doi.org/10.2147/COPD.S221852>.
27. Rogliani P., Matera M.G., Page C., Puxeddu E., Cazzola M., Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pul- monary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res*. 2019;20(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>.
28. Kopriva F., Latalova V. Improving the Primary Care Management of Preschool Children with Recurrent Acute Respiratory Tract Infections in the Czech Republic: Prompt Use of Erdosteine Can Reduce Antibiotic Prescribing. *Qual Prim Care*. 2019;27(4):36–42. Available at: <https://www.primescholars.com/articles/improving-the-primary-care-management-of-preschool-children-with-recurrent-acute-respiratory-tract-infections-in-the-czech-republ.pdf>.
29. Balli F., Bergamini B., Calistru P., Ciofu E.P., Domenici R., Doros G. et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(1):16–22. <https://doi.org/10.5414/cpp45016>.
30. Höttinger H. Erdosteine or placebo combined with co-trimoxazole in the treatment of hypersecretive infectious bronchitis: A double blind clinical trial. *Med Praxis*. 1991;12:171–181.
31. Салухов В.В., Харитонов М.А., Николаев А.В., Зайцев А.А., Казанцев В.А., Иванов В.В. и др. Острый бронхит: от понимания этиологии к адекватной терапии. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;(1):206–213. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?ysclid=l8x-bld9f9s814791037&id=37141871>. Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Nikolaev A.V., Zaitsev A.A., Kazantsev V.A., Ivanov V.V. et al. Acute bronchitis: from understanding etiology to adequate therapy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(1):206–213. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?ysclid=l8x-bld9f9s814791037&id=37141871>.

32. Santus P, Tursi F, Croce G, Di Simone C, Frassanito F, Gaboardi P et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):713. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.713>.
33. Fraňová S, Kazimierová I, Pappová L, Molitorisová M, Jošková M, Šutovská M. The effect of erdosteine on airway defence mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.006>.
34. 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>.
- 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>.
35. Iciek M, Bilska-Wilkosz A, Kozdrowicki M, Górny M. Reactive Sulfur Compounds in the Fight against COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(6):1053. <https://doi.org/10.3390/antiox11061053>.
36. Yildirim Z, Kotuk M, Iraz M, Kuku I, Ulu R, Armutcu F, Ozen S. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oral sulfhydryl containing antioxidants in rats: erdosteine and N-acetylcysteine. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(5):367–373. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.02.001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Салухов В.В.
 Написание текста – Салухов В.В., Николаев А.В., Иванов В.В., Журкин М.А., Чугунов А.А., Марченко Д.А.
 Сбор и обработка материала – Николаев А.В., Иванов В.В.
 Обзор литературы – Салухов В.В., Чугунов А.А.
 Перевод на английский язык – Марченко Д.А.
 Анализ материала – Салухов В.В.
 Подготовка рисунков – Марченко Д.А., Журкин М.А., Чугунов А.А.
 Редактирование – Салухов В.В., Николаев А.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Салухов В.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov
 Text development – Vladimir V. Salukhov, Andrey V. Nikolaev, Vladimir V. Ivanov, Mikhail A. Zhurkin, Alexander A. Chugunov, Daniil A. Marchenko
 Collection and processing of material – Andrey V. Nikolaev, Vladimir V. Ivanov
 Literature review – Vladimir V. Salukhov, Alexander A. Chugunov
 Translation into English – Daniil A. Marchenko
 Material analysis – Vladimir V. Salukhov
 Figure preparation – Daniil A. Marchenko, Mikhail A. Zhurkin, Alexander A. Chugunov
 Editing – Vladimir V. Salukhov, Andrey V. Nikolaev
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov

Информация об авторах:

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

Николаев Андрей Владимирович, к.м.н., доцент 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/0000-0003-3209-3742>; SPIN-код: 5622-1765; nikolaevpulmdoc@mail.ru

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

Журкин Михаил Александрович, к.м.н., старший ординатор пульмонологического отделения 1-й клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0387-1090>; SPIN-код: 7579-8035; mikhail.pulmo@mail.ru

Чугунов Александр Алексеевич, преподаватель 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

Марченко Даниил Александрович, курсант 6-го курса факультета подготовки врачей (для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7585-3532>; Timberproof@gmail.com

Information about the authors:

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

Andrey V. Nikolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>; nikolaevpulmdoc@mail.ru

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

Mikhail A. Zhurkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Resident of the Pulmonology Department of the 1st Clinic (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0387-1090>; mikhail.pulmo@mail.ru

Alexander A. Chugunov, Lecturer of the 1st Department (Advanced Physician Therapy), 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

Daniil A. Marchenko, Cadet of the 6th year of the Faculty of Training Doctors (for the Ground, Missile and Airborne Forces), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7585-3532>; Timberproof@gmail.com

Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы

С.Ю. Чикина, <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>, clinic@integrated.ru

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

Резюме

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященный проблемам ведения больных с острым кашлем. Представлены классификация кашля, основные причины острого и подострого кашля, современный взгляд на этиологию и патогенез хронического кашля. Кашель – важный защитный механизм, однако при острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы кашель существенно снижает качество жизни и вызывает многочисленные осложнения. Наиболее распространенной причиной острого и подострого кашля являются респираторные вирусы. В настоящее время хронический кашель объясняется теорией кашлевой гиперчувствительности, согласно которой хронический рефрактерный кашель представляет собой результат повышенной чувствительности кашлевых рецепторов. До установления причины хронического кашля, а также при лечении больных с острым и подострым кашлем часто требуется симптоматическая терапия с применением супрессантов кашля, которые устраняют повышенную активность кашлевого рефлекса до нормального уровня независимо от этиологии кашля, хотя и не влияют на патофизиологические механизмы кашля, либо с использованием комбинированных препаратов с супрессивным и отхаркивающим эффектом. Периферические супрессанты снижают активность периферических кашлевых рецепторов слизистой оболочки верхних дыхательных путей за счет смягчения, увлажнения и обволакивания. К центральным супрессантам кашля относится бутамират. Центральные ненаркотические супрессанты кашля в разнообразных комбинациях с муко- и бронхолитиками и антигистаминными препаратами входят в состав многих противокашлевых средств. Бутамират обладает неспецифическим антихолинергическим и, следовательно, бронходилатирующим эффектом. В статье представлен обзор клинических исследований эффективности бутамирата.

Ключевые слова: острый кашель, супрессанты кашля, центральные супрессанты, периферические супрессанты, бутамират

Для цитирования: Чикина С.Ю. Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы. *Медицинский совет.* 2022;16(18):90–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches

Svetlana Yu. Chikina, <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>, clinic@integrated.ru

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

Abstract

This article is a literature review on the management of patients with acute cough. The classification of cough, the main causes of acute and subacute cough, the current view on the etiology and pathogenesis of chronic cough are presented. Cough is an important protective mechanism, but in acute and chronic diseases of the bronchopulmonary system cough significantly reduces the quality of life and causes numerous complications. The most common cause of acute and subacute cough is respiratory viruses. Chronic cough is currently explained by the theory of cough hypersensitivity, according to which chronic refractory cough is the result of hypersensitivity of the cough receptors. Before the cause of chronic cough is identified, and when treating patients with acute and subacute cough, symptomatic therapy with cough suppressants that eliminate increased cough reflex activity to normal levels regardless of cough etiology, although not affecting the pathophysiological mechanisms of cough, or with combined drugs with suppressant and expectorant effects, is often required. Peripheral suppressants reduce the activity of peripheral cough receptors of the upper airway mucosa by softening, moistening and enveloping. Central cough suppressants include butamirate. Central non-narcotic cough suppressants in various combinations with muco- and bronchodilators and antihistamines form part of many anti-cough medicines. Butamirate has a non-specific anticholinergic and therefore bronchodilator effect. This article presents a review of clinical studies on the efficacy of butamirate.

Keywords: acute cough, cough suppressants, central suppressants, peripheral suppressants, butamirate

For citation: Chikina S.Yu. Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):90–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – важный защитный механизм, однако при острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы кашель существенно снижает качество жизни и вызывает многочисленные осложнения, к которым относятся повышение артериального давления, головные боли, нарушения сна, гастроэзофагеальный рефлюкс, беттолепсия, различные психоэмоциональные нарушения, широкий круг социальных проблем [1]. В последние годы при пандемии коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, кашель также является одним из симптомов COVID-19. Появляясь в острую фазу заболевания, кашель нередко сохраняется и в постковидном периоде в течение нескольких недель и даже месяцев, нарушая сон и дневную активность [2]. Кроме того, кашель способствует распространению респираторных вирусов, что в настоящее время приобрело особую актуальность [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ КАШЛЯ

По длительности существования кашель подразделяется на острый (не более 3 нед.), подострый (от 3 до 8 нед.) и хронический (более 8 нед.) [3]. Наиболее распространенной причиной острого и подострого кашля являются респираторные вирусы (риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус) [3].

Понятие хронического кашля менялось в разные годы, включая в себя сначала кашель при любых хронических бронхолегочных заболеваниях, затем кашель при нетипичном течении бронхиальной астмы, гастроэзофагеальном рефлюксе, заболеваниях носа и околоносовых пазух. Позже термин «хронический кашель» стал использоваться только для обозначения идиопатического (рефрактерного) кашля [4]. В 2014 г. была опубликована теория кашлевой гиперчувствительности, объясняющая хронический рефрактерный кашель как результат повышенной чувствительности кашлевых рецепторов [5]. Кашлевой рефлекс является результатом сложного взаимодействия между центральной и периферической нервными системами. В реализации кашлевого рефлекса участвуют сенсорные нервные окончания *n. vagus*, расположенные в эпителии дыхательных путей и субэпителиальном слое, которые активируются различными раздражителями, включая температуру и влажность воздуха, химические вещества, употребление острой, кислой, сладкой, соленой пищи, газированных напитков. Механизм активации также включает ионные каналы, расположенные в эпителии дыхательных путей. В результате формируется потенциал действия, который проводится по афферентным нервным путям в ядро солитарного тракта в продолговатом мозге. В бронхолегочной системе существует несколько типов афферентных вагусных волокон:

■ Аδ-кашлевые рецепторы, которые вызывают ощущение механического раздражения и реагируют на быстрое

изменение pH в ткани, их функция, предположительно, заключается в защите дыхательных путей от аспирации;

■ С-волокна, которые реагируют на химическое раздражение и эндогенные воспалительные медиаторы; активация С-волокон в верхних отделах дыхательных путей инициирует кашлевой рефлекс, а в легочной ткани, наоборот, подавляет кашель и индуцирует апноэ;

■ TRPV1 (ванилоидные рецепторные потенциалы 1-го типа), которые реагируют на высокую температуру, низкий pH и капсаицин и участвуют в акте кашля;

■ TRPA1 (анкириновые рецепторные потенциалы 1-го типа), которые реагируют на холод и различные раздражители, включая табачный дым.

Кроме того, перечисленные рецепторы стимулируются воспалительными медиаторами [6] и некоторыми вирусами [5].

В формировании кашля также участвуют брадикинин, гистамин и опиоидные рецепторы. Брадикинин влияет на тонус и проницаемость сосудов, участвует в формировании болевых ощущений и кашля. У человека рецепторы к брадикинину расположены во многих органах и тканях, в частности, в артериолах, венах, капиллярах, бронхиолах, фибробластах, полиморфноядерных лейкоцитах, лимфоцитах и сенсорных нервах. Брадикинин взаимодействует также с др. медиаторами и рецепторами, в частности, с простагландином E2, гистамином, тромбоксаном A2, лейкотриенами C4 и D4, рецепторами TRPV1 и TRPA1, Аδ-рецепторами и С-волоконками [7]. Другой медиатор – гистамин – способен вызывать кашель при непосредственном раздражении С-волокон или опосредованно через бронхоконстрикцию, которая нередко сопровождается кашлем [7].

Опиоидные рецепторы, напротив, обладают способностью подавлять кашлевой рефлекс. Они широко распространены в головном и спинном мозге, в симпатических ганглиях, в кашлевом центре продолговатого мозга. На этом основано противокашлевое действие агонистов опиоидных рецепторов морфина и кодеина, которые, связываясь с опиоидными рецепторами, уменьшают возбудимость кашлевого центра [8].

Предполагается, что ведущая роль в формировании синдрома кашлевой гиперчувствительности принадлежит рецепторам семейства TRP. Пусковым механизмом гиперчувствительности кашлевого рефлекса чаще всего становится острая инфекция верхних дыхательных путей [9]. У большинства людей после элиминации инфекции кашлевой рефлекс возвращается в норму, но иногда кашель сохраняется и превращается в хронический. Причина хронизации кашля заключается в различном сочетании биологических, неврологических, генетических и иммунологических механизмов с факторами окружающей среды (температура воздуха, инфекция, загрязнители и т. д.). Возможно, у лиц с хроническим кашлем увеличивается количество рецепторов TRPV1 в подслизистом слое дыхательных путей [5].

Таким образом, борьба с кашлем остается крайне важной проблемой независимо от причины его возникновения. Существуют различные пути решения этой проблемы.

ТЕРАПИЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО КАШЛЯ

Адекватное ведение больного с острым или подострым кашлем подразумевает последовательную оценку и лечение возможных причин кашля у конкретного пациента, при этом во многих случаях требуется параллельное использование различных диагностических тестов или эмпирическая терапия кашля для скорейшего облегчения состояния пациента. Наиболее важным моментом в этом процессе является исключение жизнеугрожающих причин кашля: пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, тяжелого обострения бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сердечной недостаточности, опухоли легкого. Другими наиболее частыми причинами острого и подострого кашля могут быть острая респираторная инфекция верхних или нижних дыхательных путей, острое воздействие аллергена у сенситизированных пациентов или другие внешние триггеры (аэрополлютанты, дым, газ и т. д.) [10].

При остром кашле, возникшем на фоне острой инфекции верхних и нижних дыхательных путей, в большинстве случаев не требуется лекарственная терапия, т. к. кашель разрешается самостоятельно в течение нескольких дней. До настоящего времени отсутствуют данные об уменьшении тяжести и более быстром разрешении кашля на фоне приема различных противокашлевых препаратов, антибиотиков, ингаляционных бронхолитиков, ингаляционных и пероральных кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов [11]. При респираторных инфекциях, вызванных особыми возбудителями (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* и т. д.), кашель может сохраняться дольше 3 нед. [3]. Однако даже при непродолжительном остром кашле его выраженность нередко требует принятия терапевтических мер, поскольку надсадный непродуктивный кашель может вызывать повышение артериального давления, головные боли, миалгию, приступы рвоты, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушения сна [1].

Иногда острый кашель на фоне острой респираторной инфекции является симптомом недиагностированного ранее хронического бронхолегочного заболевания, например, бронхиальной астмы, ХОБЛ, бронхоэктазов. В этой ситуации патогенетической терапией будут бронходилататоры и/или ингаляционные кортикостероиды. У других пациентов острая респираторная инфекция становится триггером подострого или хронического кашля как симптома внелегочных заболеваний: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронических заболеваний носа и околоносовых пазух с синдромом постназального затекания [9]. Но в любой из этих ситуаций требуется время для дополнительного обследования и выяснения причины кашля. До тех пор, пока этиология кашля не установлена, необходима симптоматическая терапия для облегчения состояния пациента.

При необходимости медикаментозной терапии следует помнить, что преобладающими возбудителями

острого и подострого кашля являются вирусы, поэтому при отсутствии признаков бактериальной инфекции назначение антибиотиков больным с острым и подострым кашлем не рекомендуется [3]. Антибактериальная терапия при остром либо подостром кашле может быть обоснованной при предполагаемой или подтвержденной пневмонии, инфекционном обострении ХОБЛ, у больных старше 75 лет с высокой лихорадкой, у больных с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом или с тяжелыми неврологическими нарушениями [12].

Для борьбы с надсадным избыточным кашлем можно использовать отхаркивающие препараты, муколитики либо супрессанты кашля [13]. Отхаркивающие препараты (экспекторанты) предназначены для увеличения объема бронхиального секрета, что облегчает его эвакуацию из дыхательных путей. Супрессанты должны уменьшать выраженность кашля, если кашель более интенсивный, чем это необходимо для клиренса бронхиального дерева [10].

Супрессанты кашля уменьшают повышенную активность кашлевого рефлекса до нормального уровня независимо от этиологии кашля, хотя и не влияют на патофизиологические механизмы кашля. Периферические супрессанты снижают активность периферических кашлевых рецепторов слизистой оболочки верхних дыхательных путей за счет смягчения, увлажнения и обволакивания. К ним относятся растительные экстракты и масла, ментол, гидрокарбонат натрия, которые используются как отдельно, так и в составе комбинированных противокашлевых препаратов безрецептурного отпуска [14].

К центральным супрессантам кашля относятся наркотические (морфин, кодеин) и ненаркотические препараты (глауцин, декстрометорфан, бутамират). Ненаркотические супрессанты кашля в разнообразных комбинациях с муко- и бронхолитиками и антигистаминными препаратами входят в состав многих противокашлевых средств безрецептурного отпуска [15].

К противокашлевым препаратам с центральным механизмом действия относится и бутамират, хотя ни химически, ни фармакологически он не имеет отношения к опиатам. Бутамират широко применяется в Европе как безрецептурный противокашлевой препарат. Он обладает неспецифическим антихолинергическим и, следовательно, бронходилатирующим эффектом. В 90-х гг. XX в. было опубликовано несколько рандомизированных двойных слепых исследований в параллельных группах, в которых сравнивали кодеин с другими противокашлевыми препаратами, включая бутамират, однако ни одно исследование не было плацебо-контролируемым [16–18]. Так, J. Charpin и M.A. Weibel применяли бутамират у 60 больных в возрасте 18–60 лет с острым либо хроническим кашлем разной этиологии в течение 5 дней. Тяжесть и частота кашля оценивались пациентами самостоятельно. Бутамират достоверно уменьшил частоту и выраженность кашля через 5 дней лечения без серьезных побочных эффектов [18].

Влияние бутамирата на чувствительность кашлевого рефлекса в ингаляционном провокационном кашлевом тесте с капсаицином было продемонстрировано в плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании S. Faruqi et al., где в качестве контроля использовался декстрометорфан [19]. Участниками исследования были 34 здоровых добровольца. Чувствительность кашлевого рефлекса мониторировалась в кашлевом провокационном тесте с ингаляционным капсаицином в возрастающей концентрации в течение суток после приема препаратов. Бутамират назначался в виде сиропа в дозах от 22,5 до 90 мг. Уменьшение кашля было получено при дозе препарата в 45 мг, однако более высокие дозы не улучшили противокашлевой эффект. Авторы предполагают, что причина неоднозначного результата связана с лекарственной формой препарата [19]. Ранее в 1971 и 1982 гг. также были проведены исследования влияния разных доз бутамирата на кашлевой рефлекс в кашлевом ингаляционном тесте с раствором лимонной кислоты, при этом было достигнуто снижение кашлевого рефлекса на 1 ч после приема 15 мг бутамирата и на 3 ч после приема 30 мг бутамирата, однако препарат применялся в виде капсул. Авторы связывают такие различия в результатах с развитием диспептических симптомов при использовании высоких доз бутамирата в сиропе, что могло повысить чувствительность к капсаицину за счет гастроэзофагеального рефлюкса [19].

В России опубликованы результаты применения бутамирата у детей с непродуктивным кашлем на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей [20]. В открытом сравнительном рандомизированном проспективном исследовании 30 детей в возрасте 3–15 лет получали бутамират и 30 детей – другие препараты для лечения кашля. На 8-й день от начала лечения было достигнуто достоверное уменьшение выраженности дневного (отношение шансов (ОШ) 7,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,6–22,4; $p < 0,001$) и ночного кашля (ОШ 18,5; ДИ 5,8–59,2; $p < 0,001$).

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ КАШЛЯ

Надсадный непродуктивный кашель иногда связан с малым объемом вязкого бронхиального секрета, который нарушает функцию мукоцилиарного клиренса. Отсутствуют доказательства того, что супрессанты кашля могут полностью подавить кашлевой рефлекс, поэтому при необходимости их можно сочетать с препаратами, облегчающими отхождение мокроты [21]. Одним из примером подобных сочетаний является фиксированная комбинация бутамирата с отхаркивающим препаратом гвайфенезином. Гвайфенезин оказывает разноплановое влияние на мукоцилиарный клиренс, прежде всего, действуя как отхаркивающее средство, увеличивая объем бронхиального секрета и снижая его вязкость [22]. Помимо этого, гвайфенезин воздействует непосредственно на секреторные клетки бронхиального эпителия, подавляя избыточную про-

дукцию бронхиального секрета. В отдельных исследованиях была продемонстрирована способность гвайфенезина снижать чувствительность кашлевого рефлекса, хотя в последующих исследованиях эти свойства препарата не были подтверждены. Механизм действия гвайфенезина связан со стимуляцией афферентных волокон *n. vagus* в слизистой оболочке желудка и активации гастропульмонального рефлекса, благодаря чему увеличивается секреция жидкой составляющей бронхиального секрета. Таким образом, комбинация бутамирата и гвайфенезина позволяет уменьшить тяжесть непродуктивного кашля, увеличить гидратацию бронхиального эпителия и стимулировать отхождение мокроты [22].

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

Также для ослабления непродуктивного кашля у некоторых больных можно использовать ингаляции ипратропиума бромидом, а при его неэффективности – ингаляционные стероиды [3], хотя эффективность ипратропиума бромидом при остром постинфекционном кашле была показана всего в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с небольшой выборкой больных ($n = 14$) с персистирующим кашлем после перенесенной острой инфекции верхних дыхательных путей [23]. Влияние ингаляционных стероидов на кашель у взрослых больных изучено в большей степени. В систематический обзор и метаанализ S.E. Lee et al. включено 9 рандомизированных двойных слепых исследований, 4 из них посвящены постинфекционному подострому кашлю, остальные – кашлю разной этиологии длительностью более 8 нед. [24]. Стандартизованная средняя разница между группами, получавшими ингаляционные стероиды или плацебо, составила 2,58 (95% ДИ $[-3,03] - [-2,1]$) для подострого постинфекционного кашля и $-0,46$ (95% ДИ $[-0,72] - [-0,21]$) для хронического кашля. Таким образом, ингаляционные кортикостероиды могут уменьшить выраженность кашля, сохраняющегося после перенесенной острой респираторной инфекции, в то время как их роль в лечении хронического кашля нуждается в уточнении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кашель представляет собой многофакторное явление, нередко требующее сложной длительной диагностики и персонализированного подхода к терапии. До установления причины хронического кашля, а также при лечении больных с острым и подострым кашлем часто требуется симптоматическое лечение, которое может заключаться в супрессии избыточного кашля либо в комбинации супрессантов кашля с отхаркивающими препаратами.



Поступила / Received 08.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 22.02.2022
Принята в печать / Accepted 28.08.2022

Список литературы / References

1. Raj A.A., Birring S.S. Clinical assessment of chronic cough severity. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(4):334–337. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2006.10.002>.
2. Song W.-J., Hui C.K.M., Hull J.H., Birring S.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Chung K.F. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):533–544. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9).
3. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl.):138S–146S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.138S.
4. Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности. *Пульмонология.* 2015;25(2):224–228. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228>. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228>.
5. Song W.-J., Chang Y.-S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy.* 2014;4(1):3–13. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.3>.
6. Smit L.A.M., Kogevinas M., Anto J.M., Bouzigon E., González J.R., Le Moual N. et al. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir Res.* 2012;13(1):26. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-26>.
7. Canning B.J. Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(1):15–25. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.012>.
8. Kotzer C.J., Hay D.W., Dondio G., Giardina G., Petrillo P., Underwood D.C. The antitussive activity of delta-opioid receptor stimulation in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(2):803–809. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10640321>.
9. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W., CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
10. Dicipinigitis P.V., Colice G.L., Goolsby M.J., Rogg G.L., Spector S.L., Winther B. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough.* 2009;5:11. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-5-11>.
11. Smith M.P., Lown M., Singh S., Ireland B., Hill A.T., Linder J.A. et al. Acute Cough Due to Acute Bronchitis in Immunocompetent Adult Outpatients. CHEST Expert Panel Report. *Chest.* 2020;157(5):1256–1265. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.044>.
12. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(Suppl. 6):E1–59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>.
13. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care.* 2007;52(9):1176–1193. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716385>.
14. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А., Романова Л.К., Симонова О.И., Черняев А.Л., Чикина С.Ю. *Мукоактивная терапия.* М.: Атмосфера; 2006. 129 с. Amelina E.L., Anaev E.H., Krasovskiy S.A., Romanova L.K., Simonova O.I., Chernyaev A.L., Chikina S.Yu. *Mucoactive therapy.* Moscow: Atmosfera; 2006. 129 p. (In Russ.).
15. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Res.* 2016;3(1):e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>.
16. Lejeune J., Weibel M.A. Comparison of 2 antitussive agents in pediatrics (butamirate citrate in drinkable solution and zipeprol syrup). *Rev Med Suisse Romande.* 1990;110(2):181–185. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2315598>.
17. Germouty J., Weibel M.A. Clinical comparison of butamirate citrate with a codeine-based antitussive agent. *Rev Med Suisse Romande.* 1990;110(11):983–986. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1980027>.
18. Charpin J., Weibel M.A. Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirate citrate linctus versus clobutinol syrup. *Respiration.* 1990;57(4):275–279. <https://doi.org/10.1159/000195855>.
19. Faruqi S., Wright C., Thompson R., Morice A.H. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(6):1272–1280. <https://doi.org/10.1111/bcp.12458>.
20. Евстифеева Г.Ю., Трусова О.Ю., Данилова Е.И., Суменко В.В. Клиническая эффективность лечения кашля в педиатрической практике. Клиническая эффективность лечения кашля в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2019;(2):194–198. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-194-198>.
21. Evstifeeva G.Yu., Trusova O.Yu., Danilova E.I., Sumenko V.V. Clinical efficiency of treatment of cough in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(2):194–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-194-198>.
22. Smith S.M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD001831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub5>.
23. Albrecht H.H., Dicipinigitis P.V., Guenin E.P. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med.* 2017;12:31. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0113-4>.
24. Holmes P.W., Barter C.E., Pierce R.J. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med.* 1992;86(5):425–429. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(06\)80010-7](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80010-7).
25. Lee S.E., Lee J.H., Kim H.J., Lee B.J., Cho S.H., Price D. et al. Inhaled Corticosteroids and Placebo Treatment Effects in Adult Patients With Cough: A Systematic Review and Meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(6):856–870. <https://doi.org/10.4168/aa.2019.11.6.856>.

Информация об авторе:

Чикина Светлана Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; clinic@integrated.ru

Information about the author:

Svetlana Yu. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, Integrated LLC; Assistant Lecturer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; clinic@integrated.ru

Комплексная терапия после перенесенных инфекционных заболеваний

О.Ю. Вакуленко, <https://orcid.org/0000-0001-5473-1683>, vakulenolga@yandex.ru

Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Резюме

Введение. В настоящее время заболеваемость ОРВИ сохраняется на высоком уровне. Часть пациентов, перенесших ОРВИ и COVID-19, достаточно длительно беспокоят астено-невротический синдром и синдром хронической усталости.

Цель – изучить эффективность и безопасность лечения биологически активной добавкой при реабилитации пациентов после перенесенных ОРВИ.

Материалы и методы. Обследовали 50 пациентов с диагнозом ОРВИ (38 чел.) и COVID-19 (12 чел.). Возраст пациентов – от 25 лет до 60 лет, средний возраст $35 \pm 11,84$ года. Все пациенты были рандомизированы в две группы наблюдения: первая (25 чел.) получала биологически активную добавку к пище, а вторая (25 чел.) не получала ее. Биологически активная добавка назначалась участникам первой группы по 2 капсулы 1 раз в сутки. Курс терапии составил 14 дней. До начала и после окончания приема всем пациентам проводилась оценка одышки по шкале MRC, депрессии по шкале Бека, синдрома хронической усталости по шкале FAS, уровня С-реактивного белка (СРБ).

Результаты. В процессе наблюдения какой-либо значимой разницы в динамике состояния по оценке одышки, депрессии, уровню гемоглобина между группами не зарегистрировано. Средний уровень СРБ до начала приема биологически активной добавки в первой группе составил 4,4 мг/л (0–22 мг/л), во второй – 3,8 мг/л (0–14 мг/л). При сравнении в динамике в первой группе отмечалось более выраженное снижение уровня СРБ. В первой группе было выявлено снижение проявлений патологической усталости, характеризующееся уменьшением баллов по шкале FAS, в сравнении с группой контроля, где количество баллов, напротив, увеличилось.

Выводы. Комплексная терапия оказывает коррекционное влияние на астено-невротические симптомы после перенесенных ОРВИ или постковидного синдрома.

Ключевые слова: постковидный синдром, биологически активная добавка, острые респираторные вирусные инфекции, астено-невротический синдром, синдром хронической усталости

Для цитирования: Вакуленко О.Ю. Комплексная терапия после перенесенных инфекционных заболеваний. *Медицинский совет.* 2022;16(18):95–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-95-99>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Complex therapy recovered after infectious diseases

Olga Yu. Vakulenko, <https://orcid.org/0000-0001-5473-1683>, vakulenolga@yandex.ru

Filatov City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

Abstract

Introduction. At the present time, the incidence of acute respiratory viral infections (ARVI) remains at a high level. Some patients who have undergone ARVI and COVID-19 have been disturbed by astheno-neurotic syndrome and chronic fatigue syndrome for quite a long time.

Aim. To study the efficacy and safety dietary supplement treatment in the rehabilitation of patients recovered after acute respiratory viral infections.

Materials and methods. We have examined 50 patients diagnosed with acute respiratory viral infections (38 people) and COVID-19 (12 people). Age of patients: from 25 years to 60 years old, average age 35 ± 11.84 years old. All patients were randomized into two study groups: the first group (25 people) received a biologically active food supplement and the second group (25 people) did not receive such complex. Complex was prescribed to the participants of the first group in amount of two capsules once a day. The course of therapy was 14 days. Before and after taking, all patients were assessed for shortness of breath on the MRC scale, depression on the Beck scale, chronic fatigue syndrome on the FAS scale, and the level of C-reactive protein (CRP) was assessed as well.

Results. In the course of the observation, no significant difference between the groups was recorded in the dynamics of the state of assessment for dyspnea, depression and hemoglobin level. The average level of CRP before taking in the first group was 4.4 mg/l (from 0 to 22 mg/l), in the second – 3.8 mg/l (from 0 to 14 mg/l). When comparing the dynamics in the first group, there was more pronounced decrease in the level of CRP. In the first group, decrease in manifestations of pathological fatigue was revealed, characterized by decrease in FAS scores compared to the control group, where the number of scores, on the contrary, increased.

Conclusions. Complex has a corrective effect on astheno-neurotic symptoms after suffering from acute respiratory viral infections or post-COVID syndrome.

Keywords: post-COVID syndrome, dietary supplement, acute respiratory viral infections, astheno-neurotic syndrome, chronic fatigue syndrome

For citation: Vakulenko O.Yu. Complex therapy recovered after infectious diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(18):95–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-95-99>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), включая грипп и новую коронавирусную инфекцию COVID-19, сохраняется на высоком уровне и занимает первое место в структуре первичной заболеваемости¹. У части пациентов, перенесших ОРВИ и COVID-19, может достаточно длительно протекать реконвалесценция, проявлениями которой являются сохранение дыхательных нарушений, астено-невротический синдром и синдром хронической усталости [1, с. 8].

Также после разрешения острого процесса у части больных COVID-19 формируется постковидный синдром [2]. Клиника постковидного синдрома разнообразна:

- усталость (самое частое и выраженное проявление из всех симптомов);
- одышка (стоит на втором месте по частоте встречаемости);
- проблемы со сном (сонливость в течение дня и бессонница ночью);
- боли в ушах (часто сопровождающиеся ощущениями постукивания и шума);
- головные боли (отмечается их диффузный характер);
- сердцебиение (в покое и особенно при физической нагрузке);
- непреходящее снижение работоспособности (немотивированная усталость и снижение физической силы);
- тянущие мышечно-фасциальные боли (преимущественно в икроножных мышцах и поясничном отделе позвоночника);
- снижение памяти и концентрации внимания;
- депрессия;
- потеря обоняния и вкусовых ощущений (частота встречаемости – около 18%);
- нарушение работы желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, метеоризм, болевые ощущения в эпигастриальной области и правом подреберье) [3].

Данные симптомы достаточно широко распространены (более 76%) у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, что не может не создавать проблемы для восстановления органов и систем организма, наиболее пострадавших от течения болезни [4].

Таким образом, проблема реабилитации после перенесенных ОРВИ и COVID-19 входит в разряд глобальных медико-социальных проблем. В связи с этим в мире до сих пор продолжается поиск эффективных и безопасных методов лечения и реабилитации пациентов с инфекционными заболеваниями, одним из которых является использование природных веществ растительного происхождения.

Биологически активная добавка к пище DAST® может стать перспективным в данном направлении растительным средством, разрешенным к применению на территории Российской Федерации².

Комплекс DAST® представляет собой комбинированное средство, в состав которого входят четыре соединения с научно доказанным влиянием на иммунитет:

- растительные экстракты андрографолид,
- глицирризин,
- птеростильбен,
- железо в оптимальной для усвоения форме ферроцерона.

DAST® обладает иммуномодулирующими [5], противовирусными [6–8], антибактериальными, противовоспалительными, антиоксидантными [9] свойствами, а также восполняет дефицит железа в организме.

Лекарственные растения – перспективные источники биологически активных веществ, способные оказывать многофакторное воздействие на организм, позволяющие не только лечить основную патологию, но и устранять возможные осложнения или осуществлять их профилактику [10].

Андрографолид (AG) – уникальный дитерпеноидный лактон, найденный в индийском растении *Andrographis paniculata*. Многочисленные исследования показали, что AG обладает выраженными иммуномодулирующими, антибактериальными, противоопухолевыми и противовирусными свойствами [11]. Фармакодинамические исследования продемонстрировали, что AG может преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в различные отделы головного мозга, в связи с чем в последние годы стали выявляться его ценнейшие фармакологические эффекты в центральной нервной системе. Было показано, что AG ингибирует вызванные хроническим стрессом нарушения уровня кортикостерона в сыворотке, нормализует поведение и настроение, стимулирует нейрогенез в гиппокампе, что наделяет AG мощным антидепрессивным потенциалом в лечении и профилактике психических расстройств, таких как тревога и депрессия.

Глицирризин – это тритерпеновый сапонин, полученный из экстрактов корня солодки голой, который представляет собой смесь калиевых, кальциевых и магниевых солей глицирризиновой кислоты. После перорального приема глицирризин метаболизируется кишечными бактериями до 3-омоноглюкуронида 18β-глицирретиновой и глицирретиновой кислот [12]. Известно, что глицирризин обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью и может стимулировать эндогенное производство интерферонов [13].

¹ Руководство Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей, 2009 г. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349781>.

² DAST – комплекс для повышения иммунитета. Биологически активная добавка к пище. Свидетельство о государственной регистрации продукции №АМ.01.07.01.003.Р.000236.05.21 от 19.05.2021 г. Режим доступа: <https://www.dast.pro/ru>.

Птеростильбен (PS) – диметилированный аналог ресвератрола, найденный в растениях рода *Pterocarpus marsupium* и *Vaccinium corymbosum*. Ученые из Гериатрического центра Оклахомы, США в 2013 г. показали, что ресвератрол продлевает нормальное функционирование мозга при старении. С возрастом начинает страдать ацетилхолиновая регуляция кровотока головного мозга. Добавление ресвератрола к пище старых мышей восстанавливало ацетилхолин-зависимую регуляцию и нормальное взаимодействие нейронов с капиллярами головного мозга. Физиология данного эффекта связана со снижением количества маркеров окислительного стресса [14]. Антиоксидантный потенциал ресвератрола во много раз превосходит витамины Е и С [15].

Железо является незаменимым элементом для функционирования иммунной системы – главного защитника организма от внешних и внутренних врагов [11]. Исследования, проведенные в мире во время пандемии COVID-19, показали, что при недостатке железа в организме снижается синтез молекул неспецифической иммунной защиты, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, пролиферации Т-лимфоцитов и выработки В-лимфоцитами антител. Также увеличивается активность перекисного окисления липидов и повреждение тканей [16]. Отмечено, что пациенты с анемией во время коронавирусной инфекции испытывают более выраженную кислородную недостаточность и чаще нуждаются в инвазивной вентиляции легких. На фоне сниженного гемоглобина дольше сохраняются постковидные нарушения [17]. Другие недавние исследования продемонстрировали тесную связь железа с адаптивным иммунитетом. Именно железо во многом определяет качество иммунной памяти человека, т. е. способность иммунных клеток помнить, распознавать и вовремя уничтожать вирусы и таким путем осуществлять защиту от повторных заражений [18].

Еще в 1969 г. Институтом элементоорганических соединений Академии наук СССР и Ленинградским институтом гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения СССР на основе ферроцена был создан оригинальный железосодержащий лекарственный препарат **ферроцерон** – натриевая соль ортокарбокисбензоилферроцена, представляющая собой кристаллический порошок темно-оранжевого цвета, неплавкий, хорошо растворимый в воде, горький на вкус [19, с. 272–280]. Ферроцерон, по сравнению с другими металлоорганическими соединениями железа, выдерживает без разрушения нагревание до температуры 470 °С, устойчив к действию воздуха, горячей концентрированной соляной кислоты и 10% водного раствора щелочи. Все это делает его ценной основой различных лекарственных форм [20]. Ферроцерон обладает ярко выраженными иммуностимулирующими, антивирусными и противоопухолевыми эффектами, благодаря чему может применяться при лечении вирусных, онкологических заболеваний и различных иммунодефицитов [21].

К сожалению, имеющийся дефицит железа и его роль в развитии таких состояний, как бесплодие, ожирение, хроническая усталость, дефицит и слабость мышечной массы – саркопения, часто не оцениваются должным

образом [22, 23]. Традиционная железодефицитная анемия возникает при избыточной потере железа, его недостаточном поступлении с пищей или при повышенном расходе. Типичными примерами избыточной потери железа являются обильные менструации и долгие послеродовые выделения крови у женщин, частое донорство, травмы и операции, а также пусть не обильная, но повторяющаяся кровопотеря при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрое, полипах кишечника [24]. Исследования продемонстрировали антианемические свойства ферроцерона при отсутствии у него токсического действия. Железо в данной форме легко усваивается и откладывается в депо, после чего постепенно расходуется для синтеза гемоглобина [25].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения комплекса DAST® в реабилитации пациентов после перенесенных ОРВИ, включая COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 пациентов, перенесших ОРВИ (38 чел.) и COVID-19 (12 чел.) в течение месяца, предшествующего их участию в испытании. Все пациенты были рандомизированы в две группы наблюдения: первая группа из 25 чел. – получавшие DAST® и вторая группа из 25 чел. – не получавшие данный комплекс.

DAST® назначался участникам первой группы по 2 капсулы 1 раз в сутки. Возраст исследуемых колебался от 25 до 60 лет, средний возраст составил $35 \pm 11,84$ года. Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания, уровню депрессии. Длительность наблюдения за пациентами обеих групп составила 14 дней.

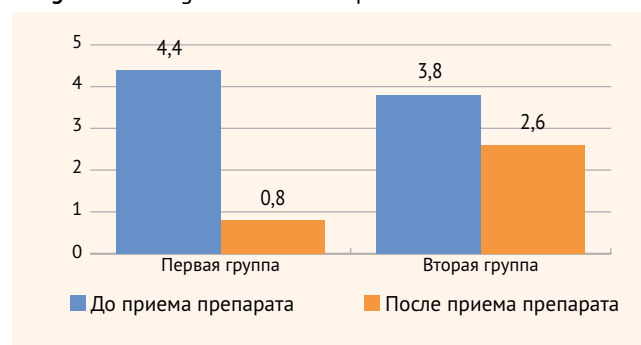
До начала и после окончания приема DAST® всем пациентам проводилась оценка одышки по шкале MRC (опросник Медицинского научного общества по оценке одышки), оценка депрессии по шкале Бека, оценка синдрома хронической усталости по шкале FAS [8]. Также с целью оценки безопасности применения БАД исследовали общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и такие биохимические показатели крови, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевины, креатинина. В качестве провоспалительного маркера оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ) до начала и после окончания приема биоконплекса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах (50 пациентов) перенесших ОРВИ и COVID-19, которые были включены в исследование эффективности и безопасности комплекса DAST, случаев исключения и отказов от участия не было.

По шкале MRC медиана одышки в обеих группах составила 0, что соответствует отсутствию данного симптома (одышка не беспокоит, за исключением ситуаций интенсивной физической нагрузки). При оценке по шкале Бека в обеих группах средний уровень депрессии составил 6,8 баллов (от 2 до 9) до начала приема DAST®, что

● **Рисунок 1.** Динамика уровня С-реактивного белка
● **Figure 1.** Changes in C-reactive protein levels



свидетельствует об отсутствии депрессии у субъектов исследования.

В процессе наблюдения какой-либо значимой разницы в динамике состояния по оценке одышки, депрессии, уровню гемоглобина между группами не зарегистрировано.

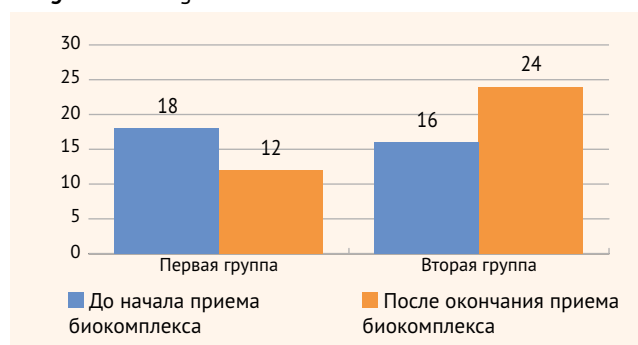
Нежелательных явлений в процессе исследования отмечено не было. Также отсутствовали случаи прекращения исследования или отказа от участия в исследовании. Не было зарегистрировано случаев декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Средний уровень СРБ до начала приема DAST® в первой группе составил 4,4 мг/л (от 0 до 22 мг/л), во второй – 3,8 мг/л (от 0 до 14 мг/л). При сравнении в динамике в первой группе отмечалось гораздо более выраженное снижение уровня СРБ после 14 дней приема DAST®, чем во второй (рис. 1), в связи с чем можно судить о существенном противовоспалительном эффекте комплекса DAST®.

В первой группе, получавшей DAST®, также было выявлено снижение проявлений патологической усталости, характеризующееся уменьшением баллов по шкале FAS в сравнении с группой контроля, где количество баллов, напротив, увеличилось (рис. 2). Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что комплекс DAST® оказывает корректирующее влияние на астено-невротические симптомы после перенесенных ОРВИ или при постковидном синдроме.

Данный эффект может быть связан с улучшением самочувствия вследствие вегетостабилизирующего и антистрессового действия DAST®.

● **Рисунок 2.** Динамика баллов по шкале FAS
● **Figure 2.** Changes in FAS scores



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что прием комплекса DAST® приводит к существенной динамике снижения СРБ, улучшению общего самочувствия пациентов, в том числе уменьшению проявлений астении у пациентов после перенесенных ОРВИ и COVID-19.

У всех пациентов, принимавших комплекс DAST®, отмечено клиническое улучшение, что связано со снижением выраженности патологических вегетативных проявлений.

Учитывая результаты исследования, стоит включить биологически активную добавку DAST® в состав комплексной терапии и реабилитации пациентов после перенесенных инфекционных заболеваний. DAST® способствует ускоренному восстановлению организма и усилению действия фармацевтических препаратов, обладает антибактериальным и противовирусным эффектом. Биоконплекс действует как природный нейротропик и мощный антиоксидант, улучшает когнитивные функции, способствует повышению физической и умственной активности.

Безопасность использования средства растительного происхождения DAST® подтверждена отсутствием нежелательных явлений и случаев декомпенсации сопутствующих заболеваний за время исследования. Также во время исследования отсутствовали случаи пропуска приема DAST®, что говорит о его высокой комплаентности.

Поступила / Received 15.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2022
Принята в печать / Accepted 02.09.2022

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Волчкова Е.В., Драпкина О.М., Дмитриев А.С., Карпов О.Э., Мамонова Н.А. и др. *Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2 (16.04.2020)*. М., 2020. 18 с. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf.
2. Воробьева П.А. (ред.). *Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;(7-8):3–96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>.
3. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>.
4. Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C.J., Simmonds P., Templeton K.E. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex realtime PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940–2947. <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>.
5. Wang W., Wang J., Dong S.F., Liu C.H., Italiani P., Sun S.H. et al. Immunomodulatory activity of andrographolide on macrophage activation and specific antibody response. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(2):191–201. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.205>.
6. McCormack D., McFadden D. A review of pterostilbene antioxidant activity and disease modification. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;575482. <https://doi.org/10.1155/2013/575482>.

7. Goma A.A., Abdel-Wadood Y.A. The potential of glycyrrhizin and licorice extract in combating COVID-19 and associated conditions. *Phytomed Plus*. 2021;1(3):100043. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100043>.
8. Al-Kamel H., Grundmann O. Glycyrrhizin as a Potential Treatment for the Novel Coronavirus (COVID-19). *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(16):2204–2208. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210210160237>.
9. Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(1):37–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18044786>.
10. Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Fatigue assessment scale (translation into Russian), adaptation and evaluation of psychometric properties in hospitals of neurology and therapy clinics. *Bashkortostan Medical Journal*. 2012;7(1):37–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18044786>.
10. Оковитый С.В., Болотова В.С., Анисимова Н.А., Ивкин Д.Ю., Титович И.А., Сысоев Ю.И., Напалкова С.М. Перспективы применения растительных извлечений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена. *Фармация*. 2020;69(2):17–22. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-02-03>.
11. Okovity S.V., Bolotova V.S., Anisimova N.A., Ivkin D.Yu., Titovich I.A., Sysoev Yu.I., Napalkova S.M. Prospects for the use of plant extracts for the correction of disorders of fat and carbohydrate metabolism. *Pharmacy*. 2020;69(2):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-02-03>.
11. Лыткина К.А. Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века? Уникальные возможности ферроцерона. *Лечащий врач*. 2022;5(6):70–76. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.013>.
12. Lytkina K.A. Iron deficiency and immunity: what's new in the third decade of the 21st century? The unique capabilities of ferroceron. *Lechaschi Vrach*. 2022;5(6):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.013>.
12. Albermann M.E., Musshoff F., Hagemeyer L., Madea B. Determination of gly-cyrrhetic acid after consumption of liquorice and application to a fatality. *Forensic Sci Int*. 2010;197(1-3):35–39. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.12.018>.
13. Маевская М.В. Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(21):136–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-136-143>.
13. Maevskaya M.M. Features of the therapy of non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):136–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-136-143>.
14. Toth P., Tarantini S., Tucsek Z., Ashpole N.M., Sosnowska D., Gautam T. et al. Resveratrol treatment rescues neurovascular coupling in aged mice: role of improved cerebrovascular endothelial function and downregulation of NADPH oxidase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(3):H299–308. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00744.2013>.
15. Baxter R.A. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(1):2–7. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00354.x>.
16. Bassi V., Apuzzi V., Calderaro F., Piroddi M. Successful Treatment of Iron Deficiency Anemia with Ferric Carboxymaltose in an Elderly Patient with Multiple Comorbidities and COVID-19. *Cureus*. 2021;13(8):e16997. <https://doi.org/10.7759/cureus.16997>.
17. Bergamaschi G., Borrelli de Andreis F., Aronico N., Lenti M.V., Barteselli C., Merli S. et al. Anemia in patients with COVID-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Med*. 2021;21(2):239–246. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>.
18. Augustine L.F., Mullanpudi V., Subramanian S., Kulkarni B. Infection-iron interaction during COVID-19 pandemic: Time to re-design iron supplementation programs. *Med Hypotheses*. 2020;143:110173. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110173>.
19. Жауэн Ж. (ред.). *Биометаллоорганическая химия*. М.: Бинном. Лаборатория знаний; 2009. 496 с.
20. Jauen J. (ed.). *Biometalloorganic chemistry*. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy; 2009. 496 p. (In Russ.)
20. Несмеянов А.Н., Кочешков К.А. (ред.). *Методы элементоорганической химии. Железоорганические соединения*. М.: Наука; 1983. 544 с.
21. Nesmeyanov A.N., Kocheshkov K.A. (eds.). *Methods of organoelement chemistry. Iron-organic compounds*. Moscow: Nauka; 1983. 544 p. (In Russ.)
21. Абдулкадыров К.М., Белякова Т.А., Адрианова Г. Лечение железодефицитной анемии и профилактика ее рецидивов отечественными железосодержащими препаратами. *Клиническая медицина*. 1980;58(4):61–66. (In Russ.)
22. Abdulkadyrov K.M., Belyakova T.A., Adrianova G. Treatment of iron deficiency anemia and prevention of its recurrence with domestic iron-containing preparations. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1980;58(4):61–66. (In Russ.)
22. Орлова Т.А., Киселев Р.К. Измерения запасов железа в различных видах повседневной деятельности. *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1989;23(6):77–81.
23. Orlova T.A., Kiselev R.K. Measurements of iron stores in various types of daily activities. *Space Biology and Aerospace Medicine*. 1989;23(6):77–81. (In Russ.)
23. Абдулкадыров К. М., Белякова Т. А., Адрианова Г. Биохимическая и гистохимическая оценки баланса железа у больных железодефицитной анемией. *Казанский медицинский журнал*. 1982;63(2):40–42. <https://doi.org/10.17816/kazmj60757>.
24. Abdulkadyrov K.M., Andrianova I.G., Belyakova T.A. Biochemical and histochemical assessment of iron balance in patients with iron deficiency anemia. *Kazan Medical Journal*. 1982;63(2):40–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/kazmj60757>.
24. Fairhurst E., Dale T.L., Ridge B.D. The biochemical responses to a sustained release preparation of oral iron by women with low iron status. *Br J Clin Pract*. 1981;35(3):110–115. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7020737/>.
25. Török K.A. Review of iron deficiency and replacement. *Ther Hung*. 1991;39(2):71–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1948780/>.

Информация об авторе:

Вакуленко Ольга Юрьевна, к.м.н., заведующий Консультативно-диагностическим центром, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Information about the author:

Olga Yu. Vakulenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

Персонализированная таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом

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

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

Н.А. Шестакова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

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

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

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

Резюме

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой здравоохранения в связи с высокой распространенностью и гетерогенностью заболевания. Разработка и внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов для лечения больных тяжелой эозинофильной БА позволили кардинально изменить течение заболевания и значительно улучшить качество жизни таких пациентов. Представленный в статье клинический случай посвящен опыту применения бенрализумаба – антагониста рецептора интерлейкина-5 у пациентки с Т2-эндотипом тяжелой БА в сочетании с полипозным риносинуситом. Диагноз БА был установлен в 36 лет. Пациентка имела отягощенный аллергологический личный и семейный анамнез, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, позже были выявлены полипы в носу. Как известно, клинический фенотип сочетания БА с полипозным риносинуситом является сложным для лечения в связи с более выраженным, трудно поддающимся контролю воспалением в дыхательных путях. Со временем течение заболевания утяжелялось, контроль за симптомами был потерян, и, несмотря на объем терапии, соответствующий 5-й ступени по GINA, включая прием системных глюкокортикоидов и исключение всех факторов, препятствующих достижению контроля, сохранялись регулярные симптомы и частые обострения. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями пациентке назначена таргетная терапия препаратом бенрализумаб, подавляющим эозинофильное воспаление в дыхательных путях. На фоне лечения отмечено быстрое значительное улучшение состояния в виде уменьшения симптомов астмы, нормализации показателей спирометрии, прекращения обострений. Стойкий клинический эффект позволил отказаться от применения системных глюкокортикоидов без потери контроля над заболеванием. Побочных реакций на введение препарата не отмечалось. Таким образом, терапия бенрализумабом пациентов с Т2-эндотипом тяжелой БА в сочетании с полипозным риносинуситом является безопасной и высокоэффективной и позволяет рекомендовать ее к широкому использованию в клинической практике.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, хронический полипозный риносинусит, Т2-зависимые заболевания, таргетная терапия, бенрализумаб

Для цитирования: Демко И.В., Собко Е.А., Шестакова Н.А., Крапошина А.Ю. Персонализированная таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Медицинский совет*. 2022;16(18):100–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-100-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Personalized target therapy for severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis

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

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

Natalia A. Shestakova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

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

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

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

Abstract

Bronchial asthma is a current problem of health care in connection with high prevalence and heterogeneity of a disease. Development and deployment in clinical practice of genetically engineered biological medicines for treatment of patients with severe eosinophilic bronchial asthma allowed to change cardinally the course of a disease and to considerably improve quality of life of such patients. The presented clinical case focuses on the experience of using benralizumab, an interleukin-5 receptor antagonist in a patient with T2-endotype of severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis. The diagnosis of bronchial asthma was established to the patient in 36 years. The patient had the burdened allergological personal and family anamnesis, intolerance of nonsteroid anti-inflammatory medicines, polyps in a nose were revealed later. It is known that the clin-

ical phenotype of a combination of bronchial asthma to a polypous rhinosinusitis is difficult for treatment in connection with the inflammation which was more expressed, difficult giving in to control in airways. Over time the course of a disease was made heavier, control of symptoms was lost and, despite the therapy volume corresponding to the 5th step on GINA, including reception of system glucocorticosteroids, an exception of all factors interfering achievement of control regular symptoms and frequent aggravations remained. In accordance with the Federal Guidelines, the patient was prescribed targeted therapy with benralizumab, which suppresses eosinophilic inflammation in the respiratory tract. During the treatment, a rapid significant improvement in the patient's condition was noted in the form of a decrease in asthma symptoms, normalization of spirometry indicators, and cessation of exacerbations. The persistent clinical effect allowed to abandon the use of systemic glucocorticosteroids without losing control of the disease. There were no adverse reactions to the drug administration. Thus, therapy with benralizumab in patients with the T2-endotype of severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis is safe and highly effective and allows it to be recommended for widespread use in clinical practice.

Keywords: severe bronchial asthma, chronic polypous rhinosinusitis, T2-dependent diseases, targeted therapy, benralizumab

For citation: Demko I.V., Sobko E.A., Shestakova N.A., Kraposhina A.Yu. Personalized target therapy for severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-100-106>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является распространенным заболеванием, которым страдает до 18% населения в мире, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как различные по времени и интенсивности свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей¹ [1].

БА является гетерогенным заболеванием. С учетом современных научных данных было выделено 5 фенотипов, представляющих собой узнаваемые кластеры демографических, клинических и (или) патофизиологических характеристик, которые являются результатом взаимодействия генов пациента с окружающей средой [1–3]. Молекулярной основой фенотипа является эндотип. Один эндотип может обуславливать развитие нескольких фенотипов.

К особой категории относятся пациенты, страдающие тяжелой БА (ТБА). Под ТБА понимается астма, требующая терапии 4–5-й ступени по классификации GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по БА), т. е. высоких доз комбинированной терапии ингаляционных глюкокортикоидов (иГКС) и длительно действующих бронходилататоров (ДДБА), тиотропия бромида, таргетной терапии и (или) системных глюкокортикоидов (сГКС) для сохранения контроля над заболеванием, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [1, 4]. Кроме того, существует определение, разграничивающее неконтролируемую и тяжелую БА. К группе больных неконтролируемой БА (difficult-to-treat and severe asthma) относятся пациенты с факторами риска, препятствующими достижению контроля: некомпенсированные сопутствующие заболевания, курение, низкая приверженность терапии, несоответствующее или неправильное использова-

ние лекарств, сохраняющийся контакт с аллергенами при аллергической БА [5]. Неконтролируемая ТБА – это подтип ТБА. Под термином ТБА имеется в виду резистентная к терапии астма (treatment-resistant severe asthma), которая характеризуется невозможностью достижения контроля над заболеванием даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных препаратов (рефрактерная БА) или возможностью его достижения только при использовании максимальных доз, включая регулярное применение сГКС (ГКС-зависимая БА)² [4]. При ТБА происходит ремоделирование бронхов, т. е. необратимые структурные изменения, развивающиеся на фоне хронического воспаления, в виде бокаловидно-клеточной гиперплазии желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазии и гипертрофии гладкой мускулатуры, гиперваскуляризации подслизистого слоя бронхов, накопления коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и субэпителиального фиброза [4, 6, 7].

Большинство больных ТБА относятся к Т2-эндотипу, характеризующемуся эозинофильным воспалением в слизистой нижних дыхательных путей с преобладанием участия в патогенезе Т-хелперов 2-го типа (Th2), лимфоидных клеток врожденного иммунитета (ILC2), эозинофилов, тучных клеток и таких медиаторов воспаления, как иммуноглобулин Е (IgE), интерлейкин (IL) 4, IL-5 и IL-13, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-33, IL-25 [8–11]. Такие пациенты отличаются выраженными симптомами, наличием атопии, иногда поздним развитием заболевания и низким ответом (или его отсутствием) на лечение ГКС, склонны к развитию плохо контролируемой ТБА с частыми и тяжелыми обострениями [4, 12].

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой носа и околоносовых пазух, основным клиническим проявлением которого является образование и рецидивирующий рост полипов. Его распространенность в мире достигает 5%. ПРС является одним из фенотипов хронического риносинусита. Как и при БА, при этом заболевании выделяют как

¹ 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.

² Ibid.

фенотипы, так и эндотипы. Т2-эндотип выявляется у 80% пациентов с ПРС [13–18].

Лечение ТБА многие годы было непростой задачей. Частые симптомы и тяжелые обострения значительно снижали качество жизни пациентов, приводили к инвалидности, требовали неоднократных госпитализаций с использованием сГКС, а иногда и применения искусственной вентиляции легких. Прорывом в лечении БА стало изобретение в 1970-х гг. липофильных топических ГКС с низкой системной биодоступностью и высоким местным противовоспалительным действием. Большинству пациентов их применение позволило значительно улучшить качество жизни. Однако некоторая часть пациентов не достигала контроля, несмотря на применение не только максимальных доз иГКС, но и их комбинации с ДДБА, антихолинергическими и антилейкотриеновыми препаратами. Новым витком в терапии ТБА стало применение таргетных препаратов, вмешивающихся в иммунопатогенез заболевания. К настоящему времени применение таких препаратов возможно только у пациентов с ТБА Т2-эндотипа, однако для этой когорты пациентов их внедрение в клиническую практику позволило кардинально изменить течение заболевания и значительно улучшить качество жизни.

На настоящий момент для лечения пациентов с ТБА Т2-эндотипа в мире зарегистрированы несколько генно-инженерных биологических препаратов – это антитела, связывающиеся с IgE (омализумаб), антагонисты IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (бенрализумаб) и антитела, избирательно связывающиеся с рецептором IL-4 и IL-13 (дупиумаб) [5]. В качестве биомаркера для прогнозирования клинической эффективности данной терапии при ТБА Т2-эндотипа используется исходный уровень эозинофилов периферической крови [6, 19–23].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям 2021 г., бенрализумаб рекомендуется взрослым пациентам (≥ 18 лет) с ТБА с эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови ≥ 300 клеток/мкл). При этом в качестве факторов, свидетельствующих в пользу выбора препаратов, блокирующих эффекты IL-5, также рассматриваются большое число обострений в анамнезе, дебют БА во взрослом возрасте, сочетание с ПРС и потребностью в сГКС $> 50\%$ времени в году [24–26].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 1958 года рождения, поступила в отделение аллергологии 26.01.2021 с жалобами на приступы удушья до 2 раз в неделю, в том числе ночные до 3 раз в месяц, провоцируемые физической нагрузкой, вдыханием холодного воздуха, резких запахов, контактом с аллергенами, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, нервными стрессами; периодическое чувство тяжести, заложенности в грудной клетке, кашель со скудной вязкой мокротой слизистого характера, преимущественно в утренние часы, частую заложенность носа; одышку при подъеме на 1-й этаж.

Диагноз БА установлен в 1994 г. (в возрасте 36 лет) в г. Норильске, назначена базисная терапия комбиниро-

ванным препаратом сальметерол/флутиказон мультидиск 50/500 2 раза в день. До 2009 г. БА находилась под контролем. В 2009 г. после стрессовой ситуации развилось обострение БА, потребовавшее стационарного лечения. После выписки к терапии были добавлены тиотропия бромид 18 мкг в сутки и монтелукаст 10 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию, заболевание не контролировалось: сохранялись частые приступы удушья, сниженная толерантность к физической нагрузке, частые обострения, требовавшие госпитализации до 3–4 раз в год. С 2010 г. к терапии добавлен преднизолон 40 мг в сутки – контроль за заболеванием достигнут не был. В 2011 г. впервые выявлены полипы в носу, терапия топическими ГКС была малоэффективна. В январе 2016 г. проведено оперативное лечение: двусторонняя вазотомия, микрогайморотомия справа, эндоназальная полипотомия.

При смене места жительства в 2012 г. (переехала в г. Дивногорск Красноярского края) отмечает улучшение течения БА: приступы удушья стали не ежедневными, потребность в стационарном лечении в связи с обострением заболевания снизилась до 2–3 раз в год. В это время базисный препарат был заменен на будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день, за полгода постепенно уменьшилась дозировка преднизолона до 30 мг в сутки. Число обострений постепенно снижалось до 1–2 в год. К 2016 г. преднизолон был полностью отменен. Удалось уменьшить дозу базисной терапии будесонидом/формотеролом 160/4,5 мкг до 1 вдоха 2 раза в день, заболевание контролировалось, обострений не было.

С ноября 2017 г. течение заболевания вновь стало тяжелым. После обострения БА и стационарного лечения расширен объем базисной терапии: доза препарата будесонид/формотерол 160/4,5 мкг увеличена до 2 вдохов 2 раза в день, внутрь добавлен преднизолон в дозе 5 мг в сутки. Также пациентка продолжала получать тиотропия бромид 18 мкг в сутки и монтелукаст 10 мг в сутки. Несмотря на большой объем терапии, контроль за заболеванием не достигнут, сохранялись частые обострения, требовавшие ежегодного стационарного лечения.

Пациентка имеет отягощенный аллергологический анамнез. Клинически отмечает реакции на бытовые аллергены в виде чихания, ринореи и заложенности носа при уборке в квартире; на эпидермальные аллергены в виде зуда век при контакте с кошкой и собакой; на пыльцевые аллергены в виде зуда в носу и век, чихания, ринореи, заложенности носа с мая по сентябрь, усиливающиеся на улице, особенно за городом; на пищевые продукты в виде отека языка при употреблении томатов, зуда и жжения в полости рта при употреблении цитрусовых; на медикаменты: антибиотики пенициллинового ряда вызывают отек лица, витамины группы В – кожный зуд, аспирин – удушье, спазган (метамизолнатрия + питофенона гидрохлорид + фенпивериния бромид) – ангиоотек.

Наследственный анамнез по БА отягощен: мать страдает БА. Живет в сухом панельном доме, животных в доме нет, соблюдает гипоаллергенный быт. Не курит. Имеет хронические заболевания: сахарный диабет 2-го типа,

целевой уровень $Hb_{A1c} < 7,5\%$ (на пероральной сахароснижающей терапии), экзогенно-конституциональное ожирение 1-й ст. (индекс массы тела $33,2 \text{ кг/м}^2$), гипертоническую болезнь III ст., риск 4, осложнение: сердечная недостаточность II А ст. (NYHA функциональный класс II), язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический геморрой, хронический гиперпластический ларингит, пахидермию гортани, двусторонний коксартроз II ст., двусторонний гонартроз II ст.

Операции: тонзилэктомия в 1976 г., аппендэктомия в 1978 г., холецистэктомия в 1987 г., двусторонняя вазотомия, микрогайморотомия справа, эндоназальная полипотомия в 2016 г., вскрытие флегмонозного ларингита в 2017 г. Инвалид II группы.

При осмотре гиперстенического телосложения. Носовое дыхание затруднено. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук ясный легочный. При аускультации в легких дыхание жесткое, проводится над всеми легочными полями. В легких выслушиваются сухие жужжащие и свистящие хрипы в небольшом количестве в средних и нижних отделах. Частота дыхательных движений 17 в мин. Сатурация кислорода 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 86 уд. в мин. АД 130/80 мм рт. ст. По другим органам и системам особенностей не выявлено.

АСТ-тест (Asthma Control Test) 13 баллов, что оценивается как отсутствие контроля над БА.

В стационаре проведены общеклиническое, лабораторное, иммунологическое, инструментальные обследования.

По результатам спирографии выявлены среднетяжелые нарушения проходимости дыхательных путей, проба с сальбутамолом 400 мкг положительная, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составил 62% (таблица).

В общем анализе крови и мокроте выявлена эозинофилия ($12,5\% - 960$ клеток/мкл и 6% соответственно). Максимальный уровень эозинофилов периферической крови за последние 5 лет достигал 1100 клеток/мкл. Уровень общего IgE составил 44,0 МЕ/мл (0,0–150,0).

Осмотр оториноларинголога: при передней риноскопии слизистая оболочка полости носа розовая, влажная, отделяемого не отмечено, перегородка носа не искривлена, послеоперационные полости в области ячеек решетчатого лабиринта с двух сторон эпителизированы, роста полипозной ткани не отмечено, нижние носовые раковины не увеличены. Фарингоскопия: слизистая оболочка розовая, влажная, отделяемого не отмечено, инъецирована сосудами, чистая, небные дужки симметричные, небные миндалины за дужками, лакуны чистые. Непрямая ларингоскопия: слизистая оболочка преддверия гортани бледно-розовая, отечная, влажная, чистая, надгортанник в форме лепестка, вестибулярные складки бледно-розовые, истинные голосовые складки серые, подвижные, в межчерпаловидном пространстве определяется плюсовая ткань нежно-розового цвета, голосовая щель широкая, подскладочное пространство свободное, слизистая оболочка трахеи бледно-розовая. Клинический диагноз: хронический ПРС вне рецидива; хронический гиперпластический ларингит, ремиссия; пахидермия гортани.

● **Таблица.** Показатели спирометрии с пробой с сальбутамолом 400 мкг, %

● **Table.** Results of the spirometry with a bronchodilator test with 400 μg salbutamol, %

Показатели	До пробы	После пробы
ФЖЕЛ	80	112
$ОФВ_1$	57,9	94
$ОФВ_1/\text{ФЖЕЛ}$	60	70

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа: в обеих верхнечелюстных пазухах определяются неравномерно выраженные пристеночные подушкообразные затемнения максимальной толщиной до 1,2 см. Нижние носовые ходы затемнены. Носовая перегородка искривлена вправо. Заключение: рентген-признаки хронического двустороннего верхнечелюстного синусита полипозного характера, искривление носовой перегородки (рис. 1).

Флюорография: легкие расправлены, без затемнений, крупные бронхи проходимы, жидкости в плевральных полостях нет, лимфатические узлы средостения не увеличены, дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела.

Пациентка была отнесена к группе пациентов с резистентной к терапии ТБА (treatment-resistant severe asthma), так как, несмотря на отсутствие курения, правильную технику ингаляции (проверяемую врачом-аллергологом на каждом визите), высокую приверженность терапии, соблюдение гипоаллергенного быта и диеты, компенсацию сопутствующих заболеваний, а также терапию БА, включающую высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с тиаотропия бромидом, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и сГКС (преднизолон в дозе 5 мг), заболевание оставалось неконтролируемым, отмечались частые обострения.

● **Рисунок 1.** Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа пациентки С.

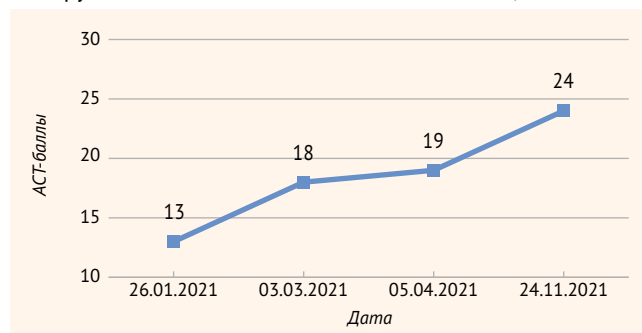
● **Figure 1.** Paranasal sinuses X-ray of patient S.



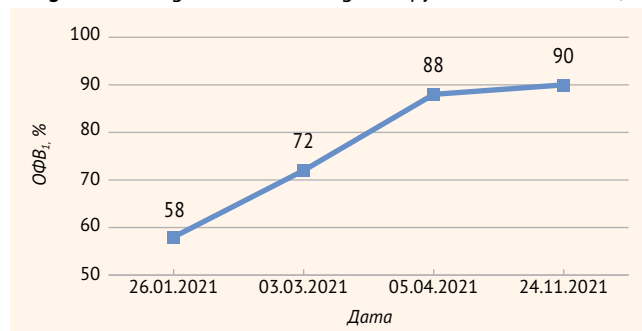
Учитывая резистентную к терапии ТБА Т2-эндотипа (высокий уровень эозинофилии крови и мокроты) в сочетании с ПРС, неконтролируемой на терапии 5-й степени по GINA, большое число обострений в анамнезе, дебют БА во взрослом возрасте, длительную терапию сГКС, пациентка представлена на врачебную комиссию, по решению которой рекомендовано назначение таргетной терапии против IL-5R препаратом бенрализумаб. С января 2021 г. пациентке вводится бенрализумаб согласно инструкции в дозе 30 мг один раз в 4 нед. (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 нед. Нежелательных явлений на фоне введения препарата не было. С первых дней начала терапии пациентка отмечает значительное улучшение состояния в виде уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни, нормализации показателей спирографии, прекращения обострений заболевания (рис. 2, 3). В анализе крови на всем протяжении лечения бенрализумабом наблюдается полная деплеция эозинофилов.

Через 2 мес. от начала введения бенрализумаба регистрировалось обострение аллергического ринита, назначены топические ГКС в нос (мометазон в дозе 400 мкг в сутки) с положительным эффектом. Через 6 мес. от начала таргетной терапии начато снижение дозы преднизолона по 1/4 т. в месяц до полной отмены. Через 7 мес. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, обострения БА не было, однако на 7 дней пациентка отменяла базисный препарат иГКС/ДДБА и переходила на терапию через небулайзер (будесонид 2000 мкг в сутки + фенотерол / ипратропия бромид 3 мл в сутки). На момент написа-

● **Рисунок 2.** Динамика симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии бенрализумабом на основе АСТ-теста, баллы
● **Figure 2.** Changes in bronchial asthma symptoms during therapy with benralizumab based on the AST test, scores



● **Рисунок 3.** Динамика форсированного выдоха за 1-ю секунду на фоне терапии бенрализумабом, %
● **Figure 3.** Changes in FEV₁ during therapy with benralizumab, %



ния статьи терапия бенрализумабом продолжается, проводится по месту жительства, с пациенткой поддерживается связь в телефонном режиме. Состояние остается стабильным, обострений БА, ПРС не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен клинический случай пациентки с Т2-эндотипом ТБА в сочетании с ПРС. Данное сочетание заболеваний является сложным для лечения в связи с более выраженным, трудно поддающимся контролю воспалением в дыхательных путях, склонностью к неконтролируемому течению и частым обострениям астмы и рецидивам полипов даже после хирургического лечения [27, 28]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по лечению БА, пациентке была показана таргетная терапия препаратом бенрализумаб.

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулина (Ig) G1/каппа, механизм действия которого обусловлен связыванием с альфа-субъединицей рецептора к человеческому IL-5 (IL-5Rα) на поверхности эозинофилов, базофилов и клеток IL-C2 через его Fab-домен с высокой аффинностью и специфичностью, предотвращая связывание IL-5 со своим рецептором и ингибируя дифференцировку и созревание эозинофилов в костном мозге. Кроме того, бенрализумаб может связываться через свой афукозилированный Fc-домен с участком RIIIa Fc-рецептора, экспрессируемого на поверхности естественных клеток-киллеров, макрофагов и нейтрофилов, тем самым индуцируя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (Antibody-dependent cellular cytotoxicity) как эозинофилов крови, так и резидентных эозинофилов в тканях, что способствует более выраженному истощению тканевых эозинофилов. Введение бенрализумаба приводит к резкому снижению количества эозинофилов в крови, мокроте, слизистой оболочке дыхательных путей и костном мозге [29–31].

Эффекты IL-5 заключаются в стимуляции пролиферации, созревания и миграции эозинофилов из крови в слизистую оболочку дыхательных путей, ингибции их апоптоза, праймировании и стимуляции их антителонезависимой дегрануляции. В эозинофилах содержатся медиаторы воспаления (эйкозаноиды, лейкотриены, цитокины) и белковые гранулы (содержащие эозинофильный катионный протеин, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин, главный основной белок), высвобождение которых вызывает воспаление, повреждающее слизистую как верхних, так и нижних дыхательных путей [19–23, 30–33].

Также в исследованиях было показано, что истощение эозинофилов, индуцированное бенрализумабом у пациентов с БА в сочетании с ПРС, нормализует уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в слизистой оболочке носа, повышенного у пациентов с ПРС и вызывающего развитие отека и рост полипозной ткани. Кроме того, получены данные, что на фоне лечения бенрализумабом происходит повышение экспрессии

интерферона- γ в слизистой оболочке носа и снижение уровня сывороточного IgE [34], которые могут свидетельствовать о возможном переключении цитокинового профиля с T2- на T1-тип, т. е. о переключении с гуморального на клеточный тип иммунного ответа в процессе введения данного препарата.

Быстрый, выраженный и долговременный положительный клинический эффект терапии бенрализумабом у данной пациентки согласуется с исследованиями других авторов, которые также показали, что введение даже одной дозы препарата в дополнение к базисной терапии, получаемой пациентами, снижает тяжесть астмы, частоту обострений и потребность в госпитализации [23, 25, 29, 35]. С учетом быстрого регресса симптомов БА – уже на третий день терапии – в литературе описаны примеры использования бенрализумаба для купирования обострений без применения сГКС [36], что открывает этому препарату большие перспективы в отношении не только базисной терапии, но и неотложной помощи.

У нашей пациентки лечение бенрализумабом способствовало значительному уменьшению симптомов БА и потребности в бронхолитических препаратах, прекращению обострений БА, улучшению респираторной функции легких при измерении показателя ОФВ₁ (нормализация показателя уже к 4-й неделе, сохраняющаяся на протяжении всей терапии). Кроме того, удалось отменить сГКС без потери контроля над заболеванием. Немаловажной является и хорошая переносимость препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благоприятный профиль безопасности, быстрый, выраженный и стойкий клинический эффект позволяют рекомендовать терапию бенрализумабом пациентам с T2-эндотипом ТБА в сочетании с ПРС.



Поступила / Received 05.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2022

Принята в печать / Accepted 25.08.2022

Список литературы / References

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.; 2021. 104 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasilieva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 104 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
2. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология*. 2015;25(1):5–18. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shapорова N.L., Aleksandrin V.A., Filippova N.A., Kryakunov K.N. Searching the truth: what is bronchial asthma? *Pulmonologiya*. 2015;25(1):5–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>.
3. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650–658. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x>.
4. Ненасьева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216–228. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>. Nenasheva N.M. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>.
5. Edris A., De Feyter S., Maes T., Joos G., Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):179. <http://doi.org/10.1186/s12931-019-1138-3>.
6. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965–976. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1608969>.
7. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(5):47–52. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/files/12_1414653788_smo_2014_n_5_89_.pdf. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V., Solovieva I.A., Kraposhina A.Yu., Medvedeva N.N. Features of systemic inflammation, respiratory function and morphological structure of the bronchial mucosa in severe bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2014;(5):47–52. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/files/12_1414653788_smo_2014_n_5_89_.pdf.
8. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–395. <http://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>.
9. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011;242(1):220–232. <http://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x>.
10. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. <http://doi.org/10.1038/nm.2678>.
11. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26–31. <http://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Korovina O.V., Znakhurenko A.A., Leshenkova E.V., Kozyreva L.V., Asatiani N. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
12. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramrathan S., Ross K., Bhakta N.R., Cardet J.K. et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):302–313. <http://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419OC>.
13. Егоров В.И., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Рязанцев С.В. *Полипозный риносинусит: клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-polipoznyi-rinosinit-utv-minzdravom-rossii>. Egorov V.I., Lopatin A.S., Piskunov G.Z., Ryzantsev S.V. *Polypous rhinosinusitis: clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-polipoznyi-rinosinit-utv-minzdravom-rossii>.
14. Шиленкова В.В., Шиленков К.А. EPOS-2020. Что нового? *Российская ринология*. 2020;28(2):94–100. <https://doi.org/10.17116/rosrino20202802194>. Shilenkova V.V., Shilenkov K.A. EPOS-2020. What's new? *Russian Rhinology*. 2020;28(2):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20202802194>.
15. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):565–572. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>.
16. Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпищенко С.А., Ким И.А., Курбачева О.М. и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):88–99. <http://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>. Emelyanov A.V., Ilina N.I., Karneeva O.V., Karpishchenko S.A., Kim I.A., Kurbacheva O.M. et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(3):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
17. Fokken W.J., Lund V.J., Hopkins C., Helling P.W., Kern R., Reistma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <http://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
18. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Курбачева О.М. Современные тенденции диагностического поиска и терапии полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2018;26(2):41–47. <http://doi.org/10.17116/rosrino201826241>. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Kurbacheva O.M. The modern trends in the diagnostic search for and the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2018;26(2):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201826241>.
19. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Букреева Е.Б., Селиванова П.А. и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2009;(4):64–68. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-64-68>. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Bukreeva E.B., Selivanova P.A. Morphological markers of remodeling of bronchial mucous-membrane in severe bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2009;(4):64–68. (In Russ.) <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-64-68>.

20. De Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H.D. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015;1(1):00024. <http://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015>.
21. Buhl R., Humbert M., Bjerner L., Chanez P., Heaney L.G., Pavord I. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):531–536. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-354OC>.
22. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F., Yancey S.W., Ortega H.G. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):531–536. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-354OC>.
23. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
24. Ненасева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020;30(2):227–244. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emelyanov A.V., Belevskiy A.S. et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya.* 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
25. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A., Zangrilli J.G., Hirsch I., Metcalfe P. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):51–64. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30344-2](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30344-2).
26. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. <http://doi.org/10.1183/13993003.00588-219>.
27. Bilodeau L., Boulay M., Prince P., Boisvert P., Boulet L. Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without nasal polyps. *Rhinology.* 2010;48(4):420–425. <http://doi.org/10.4193/Rhino09.095>.
28. Loftus C.A., Soler Z.M., Koochakzadeh S., Desiato V.M., Yoo F., Nguyen S.A., Schlosser R.J. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(2):199–207. <http://doi.org/10.1002/atr.22487>.
29. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Складарова Д.Б., Петрова М.А. Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология.* 2020;31(5):628–634. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634>.
Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Petrova M.A. The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):628–634. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634>.
30. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафoshкина Е.В., Кириченко Н.Д. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды. *Медицинский совет.* 2020;17(9–16). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>.
Knyazheskaya N.P., Anaev E.K., Kameleva A.A., Safoshkina E.V., Kirichenko N.D. Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids. *Medsitsinskiy Sovet.* 2020;17(9–16). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>.
31. Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I., Trudo F., Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(5):504–511. <http://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.030>.
32. Pham T.H., Damera G., Newbold P., Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016;111:21–29. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.003>.
33. Cavaliere C., Segatto M., Ciofalo A., Colizza A., Minni A., Messineo D. et al. Benralizumab reduces eosinophils and inflammatory markers in patients with severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A pilot real-life study. *Immunol Lett.* 2022;248:70–77. <http://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.06.009>.
34. Contoli M., Santus P., Menzella F., Rocchi C., Radovanovic D., Baraldi F. et al. Effects of anti-IL5 biological treatments on blood IgE levels in severe asthmatic patients: A real-life multicentre study (BIONIGE). *Clin Transl Allergy.* 2022;12(4):e12143. <http://doi.org/10.1002/ctd.12143>.
35. Nowak R.M., Parker J.M., Silverman R.A., Rowe B.H., Smithline H., Khan F. et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med.* 2015;33(1):14–20. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.036>.
36. Nolasco S., Campisi R., Intravaia R., Porto M., Peláiz C., Crimi N., Crimi C. Case Report: Acute effect of benralizumab on asthma exacerbation without concomitant corticosteroid use. *F1000Res.* 2020;9:637. <http://doi.org/10.12688/f1000research.24603.2>.

Информация об авторах:

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

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

Шестакова Наталья Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; barsk@rambler.ru

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

Information about the authors:

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

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

Natalia A. Shestakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Allergologist-Immunologist, Allergology Department, 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; barsk@rambler.ru

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

Распространенность нарушений слуха у школьников: популяционное исследование и глобальные оценки

Чибисова С.С.^{1✉}, svemas@yandex.ru, Альшарджаби И.², Зюзин А.С.¹, Маркова Т.Г.¹, Попадюк В.И.², Таварткиладзе Г.А.¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Нарушения слуха у школьников затрудняют обучение и общение. Достоверные данные о распространенности тугоухости в данной возрастной группе необходимы для планирования оказания сурдологической помощи.

Цель. Сравнить данные популяционного эпидемиологического исследования распространенности нарушений слуха у школьников и оценки исследования Global Burden of Disease (GBD) на примере Республики Йемен.

Материалы и методы. Извлечение сведений из базы данных GBD по распространенности двусторонней тугоухости >20 дБ среди детей в возрасте 5–9 лет в Республике Йемен. Двухэтапное исследование распространенности нарушений слуха среди учащихся начальных классов в возрасте 6–9 лет в г. Сана Республики Йемен в выборке 2200 детей методом скрининговой аудиометрии тональными стимулами частотой 0,5, 1, 2 и 4 кГц интенсивностью 20 дБ в школе с последующей тональной пороговой аудиометрией и тимпанометрией в специализированной клинике. Тугоухость оценивали как одно- или двустороннее нарушение слуха >25 дБ.

Результаты. По оценкам GBD двусторонние нарушения слуха в данной популяции составляют 2,2%, в том числе 1,4% – легкой степени. По результатам популяционного исследования нарушения слуха легкой и умеренной степени выявлены в 10,6%, из них 6,8% – односторонняя, 3,8% – двусторонняя тугоухость. Случаев тяжелой потери слуха не выявлено. Распространенность экссудативного среднего отита в данной популяции составила 6%, хронического гнойного среднего отита – 1,8%, сенсоневральной тугоухости – 1,6%.

Заключение. Двусторонние нарушения слуха встречаются у 2,2–3,8% школьников начальных классов, с учетом односторонних нарушений распространенность составляет 10,6%. Из них не менее 65% имеют кондуктивную тугоухость, обусловленную патологией среднего уха. Полученные данные позволят повысить эффективность оказания помощи детям с болезнями уха и нарушениями слуха.

Ключевые слова: нарушение слуха, тугоухость, распространенность, эпидемиология, глобальное бремя болезней

Для цитирования: Чибисова С.С., Альшарджаби И., Зюзин А.С., Маркова Т.Г., Попадюк В.И., Таварткиладзе Г.А.

Распространенность нарушений слуха у школьников: популяционное исследование и глобальные оценки. *Медицинский совет.* 2022;16(18):107–112. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-107-112>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence of hearing loss in schoolchildren: populational study and global estimates

Svetlana S. Chibisova^{1✉}, svemas@yandex.ru, Eatidal Alsharjabi², Andrey S. Zyuzin¹, Tatiana G. Markova¹, Valentin I. Popadyuk², George A. Tavartkiladze¹

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

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Hearing impairments in schoolchildren affects learning and communication. Reliable data on hearing loss prevalence in this group are necessary for planning the audiological care.

Aim. To compare data from a population-based study of the hearing loss prevalence in schoolchildren and estimates from the Global Burden of Disease (GBD) study in the Republic of Yemen.

Materials and methods. Data extraction was performed from the GBD database on the prevalence of bilateral hearing loss >20 dB among children aged 5–9 years in the Republic of Yemen. A two-stage study of hearing loss prevalence among primary school students aged 6–9 years in Sana'a, Republic of Yemen, in a sample of 2200 children using screening audiometry at 20 dB at 0.5, 1, 2, and 4 kHz in school settings, followed by tonal threshold audiometry and tympanometry in a specialized clinic. Hearing loss was assessed as unilateral or bilateral when hearing thresholds were higher than 25 dB.

Results. According to GBD estimates, bilateral hearing impairment in this population is 2.2%, including 1.4% of mild degree. According to the results of a Yemenian population study, mild and moderate hearing impairment was detected in 10.6%, of which 6.8% – unilateral, 3.8% – bilateral hearing loss. There were no cases of severe or profound hearing loss. The prevalence of otitis media with effusion was 6%, chronic suppurative otitis media – 1.8%, sensorineural hearing loss – 1.6%.

Conclusion. Bilateral hearing impairments occur in 2.2–3.8% of primary school students, with unilateral impairments the prevalence is up to 10.6%. Of these, at least 65% have conductive hearing loss due to pathology of the middle ear. The data obtained will improve the efficiency of ear and hearing care for schoolchildren.

Keywords: hearing impairment, hearing loss, prevalence, schoolchildren, epidemiology, global burden of disease

For citation: Chibisova S.S., Alsharjabi E., Zyuzin A.S., Markova T.G., Popadyuk V.I., Tavartkiladze G.A. Prevalence of hearing loss in schoolchildren: populational study and global estimates. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-107-112>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема своевременного выявления нарушений слуха у детей имеет не только медицинскую, но и социальную значимость¹. Тугоухость затрудняет речевое развитие, оказывает значительное влияние на психосоциальную адаптацию ребенка, существенно ограничивая возможность получения образования, общения, что важно для полноценного развития [1–3].

Для планирования оказания помощи при заболеваниях уха и нарушениях слуха необходимо знание их распространенности среди всего населения или в определенных группах². Существуют различные методики изучения распространенности заболеваний, при этом каждая имеет свои преимущества и ограничения³. Учет случаев заболевания по обращаемости выявляет лиц с активными жалобами, что может быть недостаточно эффективным при выявлении легких и умеренных нарушений слуха, а также негнойных заболеваний уха, не сопровождающихся болевыми или дискомфортными ощущениями [4, 5]. В этом отношении более целесообразны медицинские осмотры или диспансеризация, а также скрининг на нарушения слуха⁴.

Более точные данные по распространенности заболеваний можно получить на основе популяционных исследований достаточно больших репрезентативных выборок населения. В разных странах в зависимости от порога слышимости, принятого за клинически значимый, и учета случаев одностороннего или двустороннего снижения слуха распространенность тугоухости среди детей школьного возраста составляет 1,6–22,6% [6–11]. В России в разных регионах нарушения слуха и заболевания уха среди школьников выявлены в 15–19% [12, 13]. По оценкам метаанализа, 88 популяционных исследований, распространенность тугоухости у детей составляет 13,1% при среднем пороге слышимости на частотах 0,5, 1, 2 и 4 кГц на лучше слышащем ухе более 15 дБ, 2,2% – более 25 дБ, 0,9% – более 40 дБ [14].

Всемирной организацией здравоохранения в рамках программы по профилактике глухоты и тугоухости была разработана методика популяционного эпидемиологиче-

ского исследования распространенности заболеваний уха и нарушений слуха Ear and Hearing Survey⁵. Алгоритм включает на первом этапе регистрацию отоакустической эмиссии детям в возрасте 0–4 лет или автоматическую аудиометрию детям старше 5 лет и взрослым, отоскопию (при выявлении серных пробок, инородных тел, их удаление), тимпанометрию. На втором этапе пороги слышимости оцениваются методом тональной пороговой аудиометрии. Применение предложенного алгоритма в разных странах позволит сопоставить распространенность тугоухости в отдельных популяциях на основании единых критериев [15].

В случае недостаточных эпидемиологических данных возможно определение распространенности различных заболеваний и состояний путем вычисления оценок на основании применения методов байесовской статистики. С этой целью создан проект Global Burden of Disease (Глобальное бремя болезней, GBD). Результаты исследований GBD находятся в открытом доступе в информационной сети Интернет и регулярно обновляются, последний пересмотр производился в 2019 году⁶. В рамках исследования GBD международной экспертной группой рассчитываются оценки распространенности нарушений слуха глобально по всему миру и по отдельным регионам и субрегионам, полу, возрасту и степени тяжести. Для вычисления производится анализ данных популяционных исследований, статей, включенных в систематические обзоры, при необходимости выполняется запрос детализированных данных у исследователей [16–18].

Несмотря на то что исследование GBD основано на результатах проведенных ранее популяционных исследований, сравнение с более актуальными данными поможет совершенствовать методологию последующих оценок.

Целью исследования является сопоставление данных популяционного эпидемиологического исследования распространенности нарушений слуха у школьников и оценок исследования Global Burden of Disease на примере Республики Йемен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено извлечение сведений из открытой базы данных GBD по распространенности нарушений слуха среди детей в возрасте 5–9 лет в Республике Йемен

¹ World report on hearing. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing>.

² Ear and hearing care: situation analysis tool. WHO: Geneva, 2017. 39 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206141>.

³ Centers for disease control and prevention. Principles of epidemiology in public health practice: self-study course. 3rd ed. Alabama; 2012. 511 p. Available at: <https://www.cdc.gov/careerpaths/k12teacherroadmap/classroom/principlesofepi.html>.

⁴ Hearing screening: considerations for implementation. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032767>.

⁵ WHO ear and hearing: survey handbook. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331630>.

⁶ Global Burden of Disease Study results tool. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

в 2009 г. Полученные данные сопоставлены с результатами популяционного исследования распространенности нарушений слуха среди учащихся начальных классов в возрасте 6–9 лет в г. Сана Республики Йемен в выборке 2200 детей, проведенного в 2009–2010 гг. На первом этапе выполнялась проверка слуха с помощью аудиометра AD 229b в скрининговом режиме в школьных условиях. На каждое ухо предъявляли тон интенсивностью 20 дБ частотой 500, 1000, 2000, 4000 Гц. Отсутствие реакции хотя бы на одной частоте с одной или обеих сторон оценивали как результат «не прошел». На втором этапе этим детям была проведена полная аудиологическая диагностика (тональная пороговая аудиометрия по воздушной и костной проводимости на частотах 125–8000 Гц, тимпанометрия, отоскопия) в специализированном центре. Критерии определения тугоухости обоих исследований приведены в *табл. 1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным исследования GBD, распространенность двусторонних нарушений слуха среди детей в возрасте 5–9 лет в Республике Йемен в 2009 г. оценивалась на уровне 2,2%, или 2 228 случаев на 100 000 соответствующего населения (95% интервал неопределенности (ИН) 1 828–2 626) с преобладанием тугоухости легкой степени – 1,4%, или 1 415 случаев на 100 000 соответствующего населения (95% ИН 1 167–1 699) (*табл. 2*).

По данным популяционного исследования распространенность всех нарушений слуха с порогом слышимости более 25 дБ среди детей в возрасте 6–9 лет в Республике Йемен составила 10,6%, из них 6,8% – односторонних, 3,8% – двусторонних (*табл. 3*).

В исследуемой выборке все выявленные случаи тугоухости соответствовали легкой и умеренной степени. Среди выявленных нарушений слуха односторонняя кондуктивная тугоухость составила 54% (126 случаев), односторонняя сенсоневральная тугоухость – 10% (24 случая), двусторонняя кондуктивная тугоухость – 31% (72 случая), двусторонняя сенсоневральная тугоухость – 2% (5 случаев). Двусторонняя тугоухость по кондуктивному типу с одной стороны и по сенсоневальному с другой была выявлена у 7 детей (3% случаев).

В соответствии с иерархией GBD среди причин нарушений слуха выделяют средний отит, возрастные и другие нарушения слуха (среди них сенсоневральная тугоухость), врожденные аномалии уха и менингит. Таким образом, по оценкам GBD среди детей в возрасте 5–9 лет в Республике Йемен распространенность нарушений слуха вследствие среднего отита составляет 1,4% (1416 на 100 000 детского населения), сенсоневральной тугоухости – 0,7% (720 на 100 000). Врожденные аномалии уха являются причиной тугоухости у 54 детей на 100 000 в данной возрастной группе. Распространенность тугоухости по причине менингита оценивается на уровне 8 на 100 000. В структуре причин 2/3 составляют нарушения слуха вследствие среднего отита, 1/3 – сенсоневральной тугоухости (*табл. 4*).

● **Таблица 1.** Критерии определения тугоухости и классификация по степени тяжести в исследовании GBD и популяционном исследовании

● **Table 1.** Hearing loss identification criteria and severity classification in the GBD study and population-based study

Критерий	Global Burden of Disease	Популяционное исследование
Двусторонняя/односторонняя	Двусторонняя	Двусторонняя, односторонняя
Нарушение слуха (средний порог на 0,5, 1, 2, 4 кГц)	>20 дБ	>25 дБ
Степень тяжести		
легкая	20–34 дБ	25–40 дБ
умеренная	35–49 дБ	41–55 дБ
умеренно-тяжелая	50–64 дБ	56–70 дБ
тяжелая	65–79 дБ	71–90 дБ
глубокая	80–94 дБ	
глухота	≥95 дБ	>90 дБ

● **Таблица 2.** Распределение нарушений слуха по степени тяжести среди детей в возрасте 5–9 лет в Республике Йемен по оценкам исследования Global Burden of Disease

● **Table 2.** Distribution of abnormalities of hearing by severity among children aged 5 to 9 years in the Republic of Yemen, estimated by the Global Burden of Disease study

Степень тугоухости	Число случаев на 100 000 населения	95% ИН	Доля, %
Легкая	1 415	1 167–1 699	63
Умеренная	440	281–613	20
Умеренно-тяжелая	131	75–203	6
Тяжелая	70	39–115	3
Глубокая	106	63–164	5
Глухота	64	36–101	3
Все случаи	2 228	1 828–2 626	100

● **Таблица 3.** Число случаев тугоухости среди детей в возрасте 6–9 лет в Республике Йемен по данным популяционного исследования

● **Table 3.** Prevalence of hearing loss among children aged 6 to 9 years in the Republic of Yemen according to the population-based study.

	Число случаев	Доля, %	Доля в выборке (n = 2200), %
Односторонняя тугоухость	150	64	6,8
Двусторонняя тугоухость	84	36	3,8
Все случаи	234	100	10,6

● **Таблица 4.** Структура причин тугоухости среди детей в возрасте 5–9 лет в Республике Йемен по оценкам исследования Global Burden of Disease

● **Table 4.** Cause-of-hearing-loss profiles among children aged 5–9 years in the Republic of Yemen as estimated by the Global Burden of Disease study

Причина	Число случаев на 100 000 населения	95% ИН	Доля, %
Средний отит	1 446	1 194–1 721	65
Сенсоневральная тугоухость	720	473–1 039	32
Врожденные аномалии уха	54	16–123	2,5
Менингит	8	2–12	0,5
Все случаи	2 228	1 828–2 626	100

● **Таблица 5.** Структура причин тугоухости среди детей в возрасте 6–9 лет в Республике Йемен по данным популяционного исследования

● **Table 5.** Cause-of-hearing-loss profiles among children aged 5 to 9 years in the Republic of Yemen as estimated by the population-based study

Причина	Число случаев	Доля (n = 234)	Распространенность (n = 2200)
Экссудативный средний отит	131	56%	6%
Перфорация барабанной перепонки	40	17%	1,8%
Хронический средний отит с гноетечением	39	17%	1,8%
Дисфункция евстахиевой трубы	28	12%	1,3%
Сенсоневральная тугоухость	36	15%	1,6%

В популяционном исследовании в этиологической структуре нарушений слуха среди школьников с подтвержденным нарушением слуха выявлено преобладание патологии среднего уха: в 56% случаев диагностирован экссудативный средний отит, в 17% – перфорация барабанной перепонки, в 17% – хронический средний отит с гноетечением. Дисфункция слуховой трубы выявлена в 12% случаев, сенсоневральная тугоухость – в 15%. Стоит отметить, что у одного ребенка могла встречаться разная патология органа слуха. Таким образом, распространенность экссудативного среднего отита в исследуемой популяции составила 6%, перфоративного среднего отита и хронического среднего отита с гноетечением – 1,8%, дисфункции слуховой трубы – 1,3%. Односторонняя и двусторонняя сенсоневральная тугоухость встречается в данной популяции с частотой 1,6% (табл. 5).

В исследуемой выборке у 1% детей (21 / 2 200) были выявлены серные пробки, после удаления которых слуховая функция была восстановлена, поэтому эти случаи не были включены в общий анализ. Врожденных аномалий уха и случаев нарушения слуха вследствие менингита в популяционном исследовании не было выявлено, что находится в соответствии с размером выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема своевременного выявления тугоухости обусловлена ее неочевидностью как для самих лиц с нарушением слуха, так и для их окружения, особенно в детской популяции. В представленной работе проведено сравнение распространенности нарушений слуха на основе популяционного исследования школьников в Республике Йемен и глобальных оценок в аналогичной популяции. Похожих сравнительных публикаций по данной патологии авторами не обнаружено.

По данным исследования GBD в Республике Йемен, двусторонние нарушения слуха среди детей в возрасте 5–9 лет встречаются с частотой 2,2%. По результатам исследования аналогичной по возрасту и году исследования популяции детей распространенность двусторонней тугоухости выше и составляет 3,8%. Полученные данные согласуются с рядом других популяционных исследований в развивающихся странах, по результатам которых распространенность двусторонней тугоухости выявлена с частотой 1,8–5,7% [19–23]. В Зимбабве С. Pedersen et al. получены данные о распространенности всех односторонних и двусторонних нарушений слуха у детей на уровне 10,6%, что полностью соответствует представленным результатам из Йемена [24].

На основе полученных в исследовании GBD данных, 2/3 всех случаев нарушений слуха приходится на долю тугоухости легкой степени. В популяционном исследовании в Республике Йемен выявлены только легкие и умеренные нарушения слуха. По результатам GBD можно было ожидать выявления в исследуемой выборке 2 200 детей до 4 случаев тяжелой тугоухости и глухоты. Их отсутствие можно объяснить дизайном исследования, которое проводилось в массовых школах, где не обучаются дети с глубокой потерей слуха.

Общепризнанной проблемой сравнения различных исследований распространенности нарушений слуха признают разные критерии тугоухости. Самые актуальные работы оценивают частоту тугоухости в исследуемой выборке на основании нескольких критериев. Так, С. Pedersen et al. в 2022 г. опубликованы данные о распространенности нарушений слуха у детей на уровне 4,2% при порогах слышимости более 25 дБ и на уровне 0,4% при порогах слышимости более 30 дБ на лучше слышащем ухе [24]. Метаанализ популяционных исследований из стран с различным социально-экономическим уровнем показал распространенность детской тугоухости 2,2% при порогах слышимости на лучше слышащем ухе более 25 дБ, 0,9% – более 40 дБ [14]. По результатам аналогичного метаанализа 21 исследования в центральной и южной Африке получены данные о частоте детской тугоухости 17% при порогах слышимости 20 дБ, 2% – более 30 дБ [25].

Среди детей школьного возраста, особенно в начальных классах, ведущей причиной нарушений слуха является патология среднего уха. И по результатам популяционных исследований, и по оценкам GBD, гнойные и негнойные средние отиты служат причиной не менее 2/3 всех нарушений слуха в раннем школьном возрасте, составляя

до 85–95% в этиологической структуре тугоухости [19–22]. При этом распространенность экссудативного среднего отита в популяции школьников по данным представленного исследования составляет 6% в Йемене, по данным F. Mahomed-Asmail et al. в ЮАР – 7,5% [20]. Сенсоневральные нарушения в популяции детей раннего школьного возраста встречаются реже, их распространенность в Республике Йемен оценивается на уровне 0,7% по данным GBD, 1,6% – по результатам популяционного исследования.

Возможным ограничением представленного популяционного исследования является недостаточная репрезентативность выборки, представленная учащимися начальных школ столицы Республики Йемен города Сана. Как правило, жители столичных регионов находятся в более благоприятных социально-экономических условиях, что способствует более низкой заболеваемости, в том числе болезнями уха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное сравнение данных исследования GBD и популяционного исследования распространенности нарушений слуха среди школьников Республики Йемен показало сопоставимость результатов обоих исследований. Двусторонние нарушения слуха встречаются у 2,2–3,8% школьников начальных классов, с учетом односторонних нарушений распространенность возрастает до 10,6%. Из них не менее 65% имеют кондуктивную тугоухость, обусловленную патологией среднего уха. Полученные данные позволяют повысить эффективность оказания помощи детям с болезнями уха и нарушениями слуха.



Поступила / Received 28.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2022
Принята в печать / Accepted 20.09.2022

Список литературы / References

- Wang J., Quach J., Sung V., Carew P., Edwards B., Grobler A. et al. Academic, behavioural and quality of life outcomes of slight to mild hearing loss in late childhood: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2019;104(11):1056–1063. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-316917>.
- le Clercq C.M.P., Labuschagne L.J.E., Franken M.J.P., Baatenburg de Jong R.J., Luijk M.P.C.M., Jansen P.W., van der Schroeff M.P. Association of slight to mild hearing loss with behavioral problems and school performance in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(2):113–120. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.3585>.
- Королева И.В., Туфатулин Г.Ш., Коркунова М.С. Модель развития региональной системы медико-психолого-педагогической помощи детям с нарушением слуха раннего возраста. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):41–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-41-50>. Koroleva I.V., Tufatulin G.Sh., Korkunova M.S. Model of development of the regional system of medical, psychological and pedagogical assistance to infants with hearing impairment. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(1):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-41-50>.
- Туфатулин Г.Ш., Королева И.В. Организация сурдологической помощи детям. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2021. 188 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45486120>. Tufatulin G.S., Koroleva I.V. *Organization of audiological assistance to children*. St Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 2021. 188 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45486120>.
- Сон И.М., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В., Голубева Т.Ю. Формирование учетной документации по детской инвалидности в Российской Федерации за 1980–2016 гг. *Менеджер здравоохранения*. 2016;(8):46–53. Режим доступа: <https://www.idmz.ru/jurnali/menedzher-zdravooxraneniya/2016/8>. Son I.M., Polikarpov A.V., Ogrzyko E.V., Golubeva T.Yu. Formation records on childhood disability in the Russian Federation for 1980–2016. *Manager Zdravooxraneniya*. 2016;(8):46–53. (In Russ.) Available at: <https://www.idmz.ru/jurnali/menedzher-zdravooxraneniya/2016/8>.
- Wang J., le Clercq C., Sung V., Carew P., Liu R.S., Mensah F.K. et al. Cross-sectional epidemiology of hearing loss in Australian children aged 11–12 years old and 25-year secular trends. *Arch Dis Child*. 2018;103(6):579–585. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313505>.
- Feder K.P., Michaud D., McNamee J., Fitzpatrick E., Ramage-Morin P., Beauregard Y. Prevalence of hearing loss among a representative sample of Canadian children and adolescents, 3 to 19 Years of Age. *Ear Hear*. 2017;38(1):7–20. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000345>.
- le Clercq C.M.P., van Ingen G., Ruytjens L., Goedegeure A., Moll H.A., Raat H. et al. Prevalence of hearing loss among children 9 to 11 years old: the generation R study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(9):928–934. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1068>.
- Shargorodsky J., Curhan S.G., Curhan G.C., Eavey R. Change in prevalence of hearing loss in US adolescents. *JAMA*. 2010;304(7):772–778. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1124>.
- Jensen J.S., Schnohr C., Skovsen C.F., Homøe P., Jensen R.G. Examination of hearing loss among school-aged children in Greenland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;(149):110865. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110865>.
- Skarżyński H., Gos E., Świerniak W., Skarżyński P.H. Prevalence of hearing loss among Polish school-age children from rural areas – Results of hearing screening program in the sample of 67 416 children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;(128):109676. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109676>.
- Артюшкин С.А., Королева И.В., Крейсман М.В., Туфатулин Г.Ш. Нарушения слуха у детей – региональные эпидемиологические исследования. *Российская оториноларингология*. 2021;20(2):21–31. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-21-31>. Artyushkin S.A., Koroleva I.V., Kreysman M.V., Tufatulin G.Sh. Hearing impairment in children: regional epidemiologic studies. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(2):21–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-21-31>.
- Пашков А.В., Наумова И.В., Зеленкова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Воеводина К.И. Автоматическая аудиометрия как скрининговое исследование слуховой функции у школьников: обзор литературы и собственный опыт. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(3):245–250. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/2277>. Pashkov A.V., Naumova I.V., Zelenkova I.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Voevodina K.I. Automated Audiometry as the Screening of Hearing in Schoolchildren: Literature Review and Own Experience. *Current Pediatrics*. 2021;(3):245–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/2277>.
- Wang J., Sung V., Carew P., Burt R.A., Liu M., Wang Y. et al. Prevalence of childhood hearing loss and secular trends: A systematic review and meta-analysis. *Acad Pediatr*. 2019;19(5):504–514. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2019.01.010>.
- Ullauri A., Smith A., Espinel M., Jimenez C., Salazar C., Castrillon R. WHO Ear and Hearing Disorders Survey: Ecuador National Study 2008–2009. *Conference Papers in Science*. 2014;(2014):847526. <https://doi.org/10.1155/2014/847526>.
- Stevens G., Flaxman S., Brunskill E., Mascarenhas M., Mathers C.D., Finucane M. et al. Global Burden of Disease Hearing Loss Expert Group. Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries. *Eur J Public Health*. 2013;23(1):146–152. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckr176>.
- GBD 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;397(10278):996–1009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00516-X).
- Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., Montico M., Brumatti L.V., Bavares A. et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e36226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>.
- Anggraeni R., Carosone-Link P., Djelantik B., Setiawan E.P., Hartanto W.W., Ghanie A. et al. Otitis media related hearing loss in Indonesian school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;(125):44–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.06.019>.
- Mahomed-Asmail F., Swanepoel de W., Eikelboom R.H. Hearing loss in urban South African school children (grade 1 to 3). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;(84):27–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.02.021>.
- Cai T., McPherson B. Hearing loss in children with otitis media with effusion: a systematic review. *Int J Audiol*. 2017;56(2):65–76. <https://doi.org/10.1080/14992027.2016.1250960>.
- Maharjan M., Phuyal S., Shrestha M. Prevalence of hearing loss in school aged Nepalese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;(143):110658. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110658>.

23. Basañez I., Nakku D., Stangl S., Wana G.B. Prevalence of hearing loss among primary school children in Mbarara, Uganda. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2359–2363. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.10.044>.
24. Pedersen C.K., Zimani P., Frendø M., Spindler N.J., Chidziva C., von Buchwald C. et al. Prevalence and causes of paediatric hearing loss in a rural province of Zimbabwe: A cross-sectional study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022;(154):111044. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2022.111044>.
25. Desalew A., Feto Gelano T., Semahegn A., Geda B., Ali T. Childhood hearing impairment and its associated factors in sub-Saharan Africa in the 21st century: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2020;(8):2050312120919240. <https://doi.org/10.1177/2050312120919240>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Чибисова С.С., Маркова Т.Г., Таварткиладзе Г.А.
 Написание текста – Чибисова С.С., Маркова Т.Г.
 Сбор и обработка материала – Чибисова С.С., Альшарджаби И., Зюзин А.С.
 Редактирование – Чибисова С.С., Маркова Т.Г., Попадюк В.И., Таварткиладзе Г.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Попадюк В.И., Таварткиладзе Г.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana S. Chibisova, Tatiana G. Markova, George A. Tavartkiladze
 Text development – Svetlana S. Chibisova, Tatiana G. Markova
 Collection and processing of material – Svetlana S. Chibisova, Eatidal Alsharjabi, Andrey S. Zyuzin
 Editing – Svetlana S. Chibisova, Tatiana G. Markova, Valentin I. Popadyuk, George A. Tavartkiladze
 Approval of the final version of the article – Valentin I. Popadyuk, George A. Tavartkiladze

Информация об авторах:

Чибисова Светлана Станиславовна, к.м.н., ассистент кафедры сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0001-5263-5903>; svemas@yandex.ru
Альшарджаби Итидал, соискатель кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3518-4175>; eatsharjabi@yahoo.com
Зюзин Андрей Сергеевич, аспирант кафедры сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0002-9132-518X>; azyuzin@yandex.ru
Маркова Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0002-1086-588X>; tmarkova@audiology.ru
Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, декан факультета непрерывного медицинского образования и заведующий кафедрой оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>; lorval04@mail.ru
Таварткиладзе Георгий Абелович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сурдологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0003-0118-908X>; gtavartkiladze@audiology.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Chibisova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Audiology Department, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5263-5903>; svemas@yandex.ru
Eatidal Alsharjabi, Applicant of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3518-4175>; eatsharjabi@yahoo.com
Andrey S. Zyuzin, Postgraduate Student of the Audiology Department, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9132-518X>; azyuzin@yandex.ru
Tatiana G. Markova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Audiology Department, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1086-588X>; tmarkova@audiology.ru
Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Postgraduate Education and Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>; lorval04@mail.ru
George A. Tavartkiladze, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Audiology Department, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0118-908X>; gtavartkiladze@audiology.ru

Функциональные и количественные компьютерно-томографические изменения бронхолегочной системы у пациентов, перенесших COVID-19

А.В. Черняк^{1,2}, Н.А. Карчевская³, И.М. Скоробогач³, О.В. Лещинская³, Е.Н. Калманова², К.А. Зыков^{1✉}, kirillaz@inbox.ru, С.С. Петриков³

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

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

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Резюме

Введение. COVID-19 – инфекционное высококонтагиозное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2. После острой фазы и выписки из стационара у выздоравливающих людей сохраняются респираторные жалобы, изменения функции системы дыхания (ФВД) и показателей компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Цель. Оценить изменения функциональных и количественных КТ ОГК-показателей легких у больных, перенесших коронавирусную пневмонию тяжелого течения.

Материалы и методы. Проведено поперечное обсервационное исследование: было обследовано 55 пациентов (из них 28 мужчин в возрасте от 32 до 78 лет) с диагнозом «интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции». Всем больным было выполнено комплексное исследование ФВД (спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких: DL_{CO}) в интервале 24–305 дней после отрицательного результата теста на SARS-CoV-2 и выписки из стационара. КТ ОГК проводили одновременно с функциональным обследованием (± 30 дней), рассчитывали показатели: участки «матового стекла», функциональный объем легочной ткани (ФО), объем пораженной ткани (ОП), CovidQ (соотношение ОП/ФО).

Результаты. Снижение DL_{CO} было выявлено у 28 человек. Рестриктивные нарушения – у 13 человек, обструктивные нарушения – у 2. На момент обследования у всех пациентов сохранялись резидуальные изменения обоих легких различной степени выраженности. Функциональные показатели (ФЖЕЛ, ОЕЛ и DL_{CO}) статистически значимо коррелировали с данными КТ ОГК.

Выводы. В период выздоровления у пациентов после COVID-19, по данным КТ ОГК, сохраняются структурные изменения легких, по крайней мере, в течение 3 мес. Показатели легочной вентиляции у большинства пациентов нормализуются в течение этого времени, у половины пациентов сохранялось снижение диффузионной способности легких.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках выполнения государственного задания по теме: «Влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на функциональные показатели системы дыхания в период реконвалесценции» (шифр: «Пост-COVID-функциональная диагностика»).

Ключевые слова: постковидный период, функция системы дыхания, спирометрия, диффузионная способность легких, бодиплетизмография, компьютерная томография

Для цитирования: Черняк А.В., Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., Зыков К.А., Петриков С.С. Функциональные и количественные компьютерно-томографические изменения бронхолегочной системы у пациентов, перенесших COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(18):113–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-113-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional and quantitative computed tomographic changes in the bronchopulmonary system in patients who have undergone COVID-19

Alexander V. Cherniak^{1,2}, Natalia A. Karchevskaya³, Ivan M. Skorobogach³, Olga V. Leshchinskaya³, Elena N. Kalmanova², Kirill A. Zykov^{1✉}, kirillaz@inbox.ru, Sergey S. Petrikov³

¹ Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

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

³ Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract

Introduction. COVID-19 is a highly contagious infectious disease caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. After the acute phase and discharge from the hospital, convalescent people continue to have respiratory symptoms, changes in pulmonary function (PF) and indicators of chest computed tomography (CT).

Aim. To evaluate changes in PF and quantitative CT data in patients after severe coronavirus pneumonia.

Materials and methods. A cross-sectional observational study was conducted: 55 patients (including 28 men, aged 32–78 years) with a diagnosis of “lung interstitial process due to a coronavirus infection” were examined. All patients underwent a study of PF (spirometry, body plethysmography, measurement of the diffusion lung capacity: DL_{CO}) in the interval of 24–305 days after discharge from the hospital. CT scan of the chest was performed simultaneously with the functional examination (± 30 days), the parameters were calculated: ground glass areas, functional lung tissue volume (FV), affected tissue volume (AV), CovidQ (AV/FV ratio).

Results. A decrease in DL_{CO} was found in 28 patients. Restrictive disorders – in 13 patients, obstructive disorders – in 2 patients. At the time of the CT examination, all patients had residual changes in both lungs of varying severity. Functional parameters (FVC, TLC and DL_{CO}) were statistically significantly correlated with the CT data.

Conclusion. During the recovery period in patients after COVID-19, lung structural changes, according to CT scans, persist for at least 3 months. Pulmonary ventilation indicators in most patients normalize during this time, half of the patients retained a decrease in diffusion lung capacity.

Acknowledgment. The study was carried out as part of the state task on the topic: “The impact of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 on the functional parameters of the respiratory system during the convalescence period” (code: “Post-COVID-functional diagnostics”).

Keywords: post-COVID period, lung function, spirometry, diffusion lung capacity, body plethysmography, computed tomography

For citation: Cherniak A.V., Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Leshchinskaya O.V., Kalmanova E.N., Zykov K.A., Petrikov S.S. Functional and quantitative computed tomographic changes in the bronchopulmonary system in patients who have undergone COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):113–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-113-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 – инфекционное высококонтагиозное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2, одной из главных мишеней которого является респираторная система; ее поражение и стало основной причиной госпитализации таких больных. Большинство научных исследований COVID-19 были сосредоточены на изучении патогенеза и лечении острой фазы заболевания с целью минимизировать летальные исходы. Однако по мере накопления знаний стало понятно, что COVID-19 – мультисистемное заболевание, последствия которого в настоящий момент изучены недостаточно.

Функциональная диагностика системы дыхания занимает важное место в алгоритме ведения пациентов, перенесших COVID-19, как в ранний, так и в отдаленный периоды выздоровления. Во многих научных работах, опубликованных с начала пандемии, было продемонстрировано снижение функции системы дыхания у пациентов после пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). Доля людей со сниженной функцией системы дыхания существенно варьирует в зависимости от используемых методов обследования, тяжести заболевания, времени после острой фазы заболевания и многих других факторов [1–21].

В настоящее время золотым стандартом для оценки структурных изменений бронхолегочной системы является компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения (КТ ОГК). Однако работ по сопоставлению количественных КТ ОГК-показателей и функциональных данных, выполненных одномоментно или с небольшим интервалом, в период выздоровления после перенесенной вирусной пневмонии не так много [22].

Цель данного исследования – оценить изменения функциональных и количественных КТ ОГК-показателей легких у больных, перенесших коронавирусную пневмонию тяжелого течения.

Материалы и методы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное обсервационное исследование: было обследовано 55 пациентов (28 мужчин и 27 женщин в возрасте от 32 до 78 лет) с диагнозом «интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции» (J84.8). Все больные проходили ранее стационарное лечение в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2», вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов) (U07.1), осложнение: внебольничная полисегментарная вирусная пневмония.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие подтвержденного диагноза перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной пневмонией, с объемом поражения не менее 50% по данным КТ ОГК
- согласие на участие в исследовании.

Критерий не включения:

- хроническое заболевание легких в анамнезе
- интервал между комплексным функциональным исследованием и КТ ОГК более 30 дней.

Среди больных на момент функционального обследования 30 (55 %) человек никогда не курили, 25 (45 %) – бывшие курильщики, индекс курения составил 11 пачка/лет (от 0,25 до 41 пачка/лет), временной интервал между прекращением курения и функциональным обследованием – 12 лет (от 0,2 до 50 лет). Часть пациентов курили на момент заболевания коронавирусной инфекцией, но отказались от курения в дальнейшем.

Всем больным было выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) (форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких) в интервале 24–305 дней после отрицательного результата теста на SARS-CoV-2 и выписки из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Исследования проводились с помощью диагностической системы MasterScreen-Body/Diff CareFusion, Германия). Все диагностические процедуры были выполнены в один и тот же день, одним и тем же врачом. Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований Российского респираторного общества (РРО), Американского торакального общества (АТО) и Европейского респираторного общества (ЕРО) [23–26]. Диффузионную способность легких (DL_{CO}) оценивали при однократном вдохе газовой смеси, содержащей монооксид углерода (CO), с задержкой дыхания [26].

Анализировали следующие параметры:

- 1) форсированной спирометрии: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, среднюю объемную скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$)
- 2) бодиплетизмографии: ЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, внутригрудной объем газа (ВГО), общее бронхиальное сопротивление ($Raw_{общ}$)
- 3) диффузионного теста: DL_{CO} и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему (V_A) (K_{CO}).

При анализе показателей, полученных в результате комплексного исследования ФВД, использовали должные значения для общей популяции, которые рассчитывали с помощью калькулятора по формулам Global Lung Function Initiative (GLI)¹ с учетом антропометрических характеристик (пол, возраст и рост). Результаты выражали как в процентах от должного значения ($\%_{\text{долж.}} = \text{полученное значение} / \text{должное значение} \times 100\%$), так и в виде z-критерия. Нормальным диапазоном значений z-критерия являлся интервал от -1,645 до +1,645. Перед исследованием ФВД измеряли рост и массу тела (без обуви и верхней одежды).

КТ ОГК выполнялись по стандартной методике на компьютерном томографе Toshiba Aquilion Prime, сканирование проводилось с задержкой дыхания на вдохе, в спиральном режиме, с толщиной среза 1,0 мм и матрицей

512 x 512 точек. Для анализа использовались реконструкции с легочным фильтром, в аксиальной плоскости. Исследование проводили одновременно с функциональным обследованием (± 30 дней).

Количественная оценка изменений в легких проводилась с помощью программного обеспечения Lung CT analysis for COVID-19, 3D Slicer^{2,3}. Для этого в программу были загружены КТ-исследования пациентов в формате DICOM (digital communication in medicine). Анализ состоял из следующих этапов:

- полуавтоматическая сегментация легочной ткани. На этом этапе проводилось выделение обеих легких с исключением других тканей, что было использовано в качестве зоны интереса при проведении анализа.

- непосредственно анализ, в ходе которого из зоны интереса выделялись следующие показатели: нормальная воздушность легочной ткани, участки «матового стекла» (МС), консолидации, общий объем легочной ткани (ОО), функциональный объем легочной ткани (ФО), объем пораженной ткани (ОП), CovidQ (соотношение пораженной/функциональной тканей).

Для каждого из них рассчитывались объем, максимальная, минимальная, средняя плотность, медиана, стандартное отклонение (едН), минимальный и максимальный пороги плотности.

В отдельную группу были выделены ретикулярные изменения в легких, наблюдаемые у большинства пациентов при контрольном исследовании. Ввиду того что показатели рентгеновской плотности ретикулярных изменений совпадали с таковыми для консолидации, оценка их объема проводилась полуколичественным методом.

На момент выполнения функциональных исследований системы дыхания по данным КТ ОГК у обследованных пациентов сохранялись резидуальные изменения обеих легких после перенесенной двусторонней пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 различной степени выраженности.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ пульмонологии ФМБА России (протокол №01-21 от 14 мая 2021 г.).

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого показателя закону нормального распределения (W-тест Шапиро – Уилка). Данные представлены как среднее $\pm$ 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. Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

² <http://www.slicer.org>.

³ <https://github.com/rbumm/SlicerLungCTAnalyzer>.

¹ <http://gli-calculator.ersnet.org>.

● **Таблица 1.** Характеристика больных
● **Table 1.** Characteristics of patients

Показатель	Характеристика пациентов, n = 55
Возраст, лет	57,6 ± 8,8 59,0 (51,0–63,0)
Пол, мужской/женский	28/27
Курение, (нет/экс-курильщики)	30/25
Рост, см	170 ± 10 173 (162–178)
ИМТ, кг/м ²	30,5 ± 4,6 30,5 (27,5–33,3)
Время между исследованием ФВД и максимальным поражением легких в острый период в стационаре, дни	98 ± 57 81 (70–103)
Максимальное поражение легких по данным КТ в острый период, %	72 ± 16 75 (63–88)
Длительность пребывания в стационаре в острый период, сутки	31 ± 24 25 (15–42)
Время между исследованием ФВД и выпиской из стационара, дни	74 ± 56 58 (46–74)
Данные КТ после выписки из стационара	
МС, % от общего объема	19,6 ± 12,6 19,4 (8,6–25,6)
Консолидация, % от общего объема	4,8 ± 3,9 3,7 (2,1–5,5)
ОП, % от общего объема	33,7 ± 12,0 31,2 (26,3–40,2)
CovidQ	0,54 ± 0,34 0,44 (0,34–0,62)

Примечание: Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение и медиана (нижний-верхний квартили) для непрерывных переменных, n – для категориальных переменных. МС – участки «матового стекла», ОП – объем пораженной ткани, CovidQ – соотношение объема пораженной ткани к функциональному объему легочной ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов и данные КТ представлены в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, при проведении КТ ОГК в период выздоровления у всех пациентов сохранялись двусторонние изменения. Объем поражения легочной ткани составил $34 \pm 12\%$ от общего объема. Доля участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» составила $20 \pm 13\%$ от общего объема.

Функциональная характеристика системы дыхания больных после COVID-19 представлена в *табл. 2*.

У обследованных пациентов по данным комплексного исследования ФВД средние значения показателей легочной вентиляции и легочного газообмена в пределах нормы. Наиболее частым функциональным нарушением, как видно из *табл. 2*, было снижение DL_{CO} у 28 (51%) человек, тогда как K_{CO} был снижен у 16 (29%) человек. Рестриктивные нарушения (снижение ОЕЛ ниже нижней границы нормы) были выявлены у 13 (24%) человек, обструктивные нарушения (снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ ниже нижней границы нормы) – у 2 (4%) человек.

Были выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между временным интервалом «выписка из стационара – исследование ФВД» и значением показателей ФВД (*табл. 3, рис. 1*). С увеличением времени от выписки из стационара отмечалось улучшение функциональных показателей.

Корреляционные связи между функциональными показателями и количественными КТ-показателями.

Показатели ФВД статистически значимо коррелировали с данными КТ ОГК (*табл. 4*). Наиболее сильные отрицательные корреляционные связи были выявлены между функциональными показателями, такими как ЖЕЛ

● **Таблица 2.** Функциональная характеристика системы дыхания больных после COVID-19
● **Table 2.** Functional characteristics of the respiratory system of patients after COVID-19

Показатель	Значение	%долж.	z-критерий	z < -1,645, n (%)
ФЖЕЛ	3,65 ± 1,19 л	92,41 ± 22,13	-0,58 ± 1,58	12 (21,8)
ОФВ ₁	2,89 ± 0,87 л	93,47 ± 21,18	-0,46 ± 1,49	12 (21,8)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,80 ± 0,06	101,28 ± 7,75	0,20 ± 0,91	2 (3,6)
ЖЕЛ	3,73 ± 1,18 л	87,74 ± 20,37	-1,00 ± 1,66	13 (23,6)
ОЕЛ	5,83 ± 1,59 л	95,16 ± 19,86	-0,45 ± 1,65	13 (23,6)
ВГО	2,95 ± 0,93 л	93,16 ± 21,70	-0,42 ± 1,09	8 (14,5)
ООЛ	2,10 ± 0,53 л	111,92 ± 25,90	0,37 ± 0,90	1 (1,8)
ООЛ/ОЕЛ	36,6 ± 5,6%	119,72 ± 7,24	0,90 ± 0,78	0 (0,0)
Raw _{общ.}	0,28 ± 0,10 кПа-сек/л	–	–	–
DL _{CO}	19,35 ± 7,19 мл/мин/мм рт. ст.	80,16 ± 24,04	-1,51 ± 1,76	28 (50,9)
K _{CO}	3,61 ± 0,64 мл/мин/мм рт. ст./л	85,16 ± 14,22	-1,06 ± 1,01	16 (29,1)
V _A	5,31 ± 1,52 л	93,75 ± 19,22	-0,60 ± 1,68	12 (21,8)

Примечание: Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; %долж. – % от должного значения переменной (GLI – должные значения Global Lung Function Initiative).

● **Таблица 3.** Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) между функциональными показателями и временным интервалом после выписки из стационара до исследования ФВД

● **Table 3.** Spearman's rank correlation coefficient (R) between functional parameters and the time interval after discharge from the hospital to the study of lung function

Показатель	ФЖЕЛ, %долж.	ОФВ1, %долж.	DLCO, %долж.	KCO, %долж.	VA, %долж.	ЖЕЛ, %долж.	ОЕЛ, %долж.
Время, дни	0,408**	0,390**	0,437***	0,381**	0,337*	0,403**	0,299*

Примечание: %_{долж.} – % от должного значения переменной. * p < 0,05; ** p < 0,005; *** p < 0,001.

● **Таблица 4.** Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) между показателями ФВД и количественными КТ-показателями

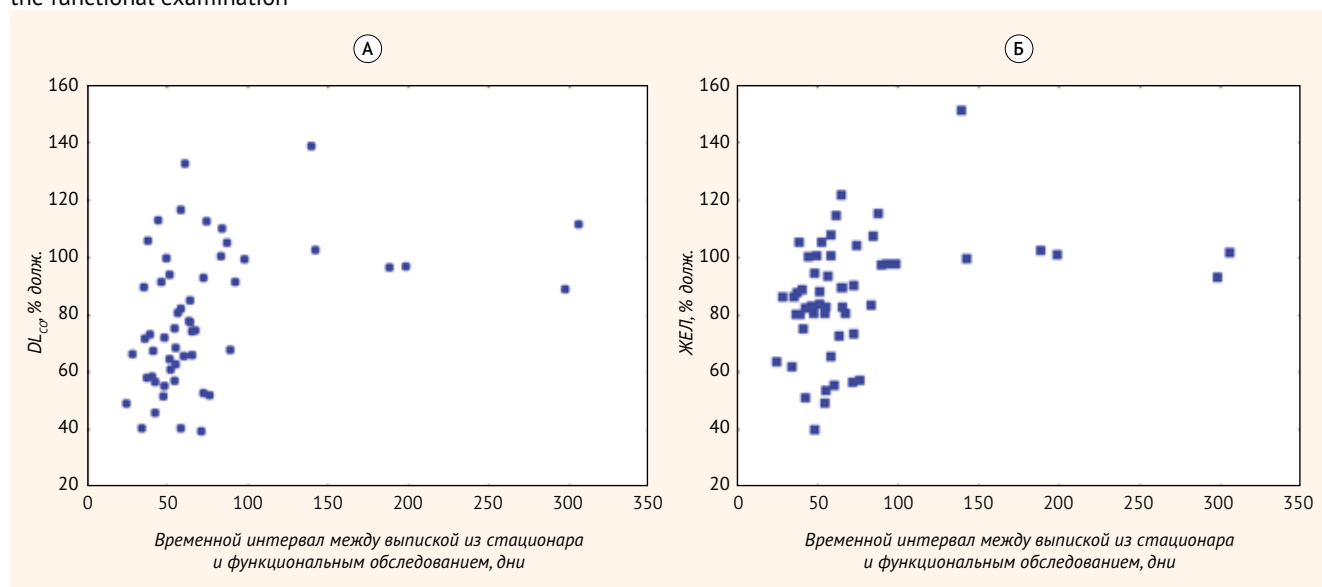
● **Table 4.** Spearman's rank correlation coefficient (R) between the parameters of lung function and quantitative CT indices

Показатель	МС, %	ОП, %	ФО, %	CovidQ
ФЖЕЛ, % долж.	-0,555***	-0,419**	0,384**	-0,432**
ОФВ1, % долж.	-0,491***	-0,390**	0,355*	-0,389**
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	0,324*	0,222	-0,222	0,268*
ЖЕЛ, % долж.	-0,563***	-0,428**	0,393**	-0,443**
ОЕЛ, % долж.	-0,603***	-0,426**	0,394**	-0,437**
ООЛ, % долж.	-0,490***	-0,300*	0,286*	-0,302*
ООЛ/ОЕЛ, %	0,141	0,178	-0,158	0,195
ВГО, % долж.	-0,458***	-0,186	0,152	-0,221
DLCO, % долж.	-0,529***	-0,435**	0,404**	-0,429**
KCO, % долж.	-0,175	-0,191	0,174	-0,194
VA, % долж.	-0,611***	-0,455***	0,424**	-0,460***

Примечание: МС, % – участки «матового стекла» в % от общего объема; ОП, % – объем пораженной легочной ткани в % от общего объема; ФО, % – функциональный объем легочной ткани в % от общего объема; CovidQ – соотношение пораженной/функциональной ткани. * p < 0,05; ** p < 0,005; *** p < 0,001.

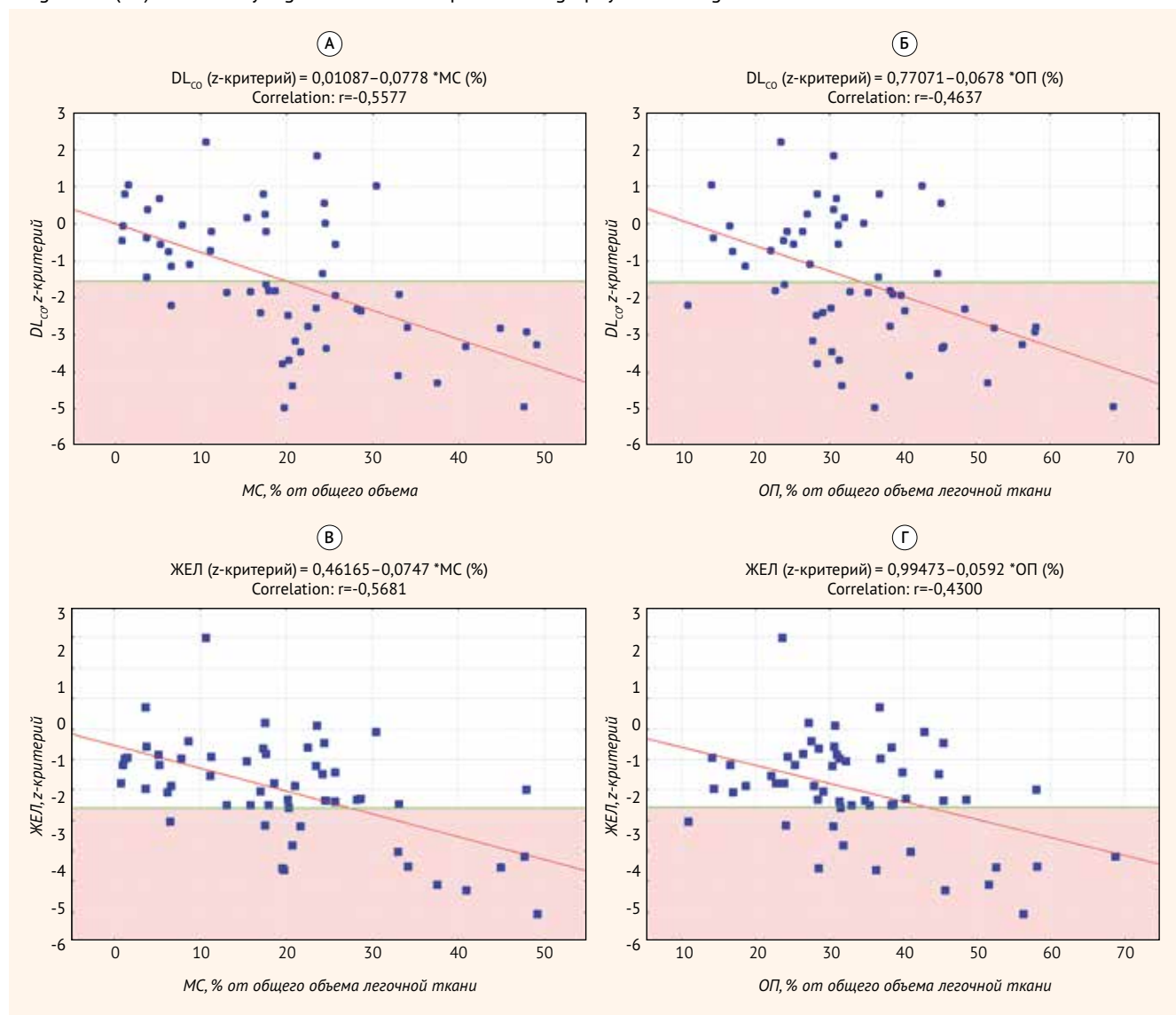
● **Рисунок 1.** Динамика диффузионной способности легких (DL_{CO}) (А) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (Б) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в период выздоровления в зависимости от времени, прошедшего после выписки из стационара до функционального обследования

● **Figure 1.** Dynamics of lung diffusion capacity (DL_{CO}) (A) and vital capacity (SVC) (B) in patients who underwent a new coronavirus infection during the recovery period depending on the time elapsed after discharge from the hospital until the functional examination



● **Рисунок 2.** Динамика диффузионной способности легких (DL_{CO}) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в период выздоровления в зависимости от объема участков «матового стекла» (МС), и объема поражения легочной ткани (ОП), выявленных с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением

● **Figure 2.** Dynamics of lung diffusion capacity (DL_{CO}) and vital capacity (SVC) in patients who underwent a new coronavirus infection during the recovery period, depending on the volume of the areas “ground glass” (GG) and the volume of the affected lung tissue (AV) detected by high-resolution computed tomography of the lungs



Зеленая линия – это нижняя граница нормы DL_{CO} и ЖЕЛ, z-критерий = -1,645. Площадь, закрашенная розовым, – это значения функциональных показателей, которые патологически снижены.

или ФЖЕЛ, ОЕЛ и DL_{CO} , МС или CovidQ. При этом снижение DL_{CO} ниже нижней границы нормы (рис. 2 А-Б) выявляли значительно чаще по сравнению с ЖЕЛ (рис. 2 В-Г).

Таким образом, чем меньше был объем пораженной легочной ткани по данным КТ ОГК, тем выше были функциональные показатели по данным комплексной ФВД.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном поперечном обсервационном исследовании, включающем большую когорту пациентов, перенесших COVID-19 ($n = 55$), было продемонстрировано, что даже после выздоровления, после перенесенной корона-

вирусной пневмонии у пациентов сохраняются резидуальные изменения различной степени выраженности.

В целом по группе показатели ФВД были в пределах нормы, однако у половины пациентов было выявлено снижение диффузионной способности легких. Измерение диффузионной способности легких – это метод, который позволяет оценить перенос кислорода из альвеолярного воздуха в кровь. Нарушения легочной вентиляции менее выражены по сравнению с изменениями газообмена: рестриктивные нарушения были диагностированы у 24% пациентов, обструктивные нарушения – у 4% пациентов. Как уже отмечалось ранее, сравнивать полученные нами результаты функциональных изменений с результатами

других исследований достаточно сложно из-за отсутствия единообразия дизайна исследования, популяции пациентов, применяемых методов, выбора должных значений, времени обследования. Лучше всего сравнивать полученные нами результаты с данными крупных метаанализов. В одном из первых метаанализов R. Torres-Castro et al. продемонстрировали, что в ранний период выздоровления (первый месяц) наиболее частым функциональным нарушением является снижение DL_{CO} [27]. Было показано, что через месяц после выздоровления аномальные значения DL_{CO} были выявлены практически у половины пациентов (в 48% случаев). Рестриктивные нарушения, т.е. снижение объема легких, также встречались достаточно часто – примерно у 15% пациентов, тогда как обструктивные нарушения были выявлены у 7% пациентов [27]. В метаанализе, посвященном оценке влияния COVID-19 на систему дыхания через 3–6 мес. после выздоровления, было показано, что пациенты, перенесшие COVID-19, могут испытывать стойкие респираторные симптомы, утомляемость, снижение функциональных возможностей и снижение качества жизни до 6 мес. после заражения [28]. При этом снижение легочной функции наблюдалось у 39% пациентов, при этом снижение диффузионной способности легких оставалось наиболее частым отклонением и наблюдалось в 31% случаев, рестриктивные нарушения были отмечены в 12% случаев [28]. Полученные нами более высокие значения встречаемости функциональных отклонений обусловлены прежде всего выбором должных значений и группы пациентов: в нашем исследовании принимали участие пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 и с объемом поражения по КТ органов грудной клетки более 50% в острый период заболевания.

Мы провели корреляционный анализ между функциональными и количественными КТ-показателями, выполненными в интервале ± 30 дней: медиана 8 (2–15) дней. По данным КТ у всех пациентов были выявлены различной степени тяжести патологические изменения, в основном состоящие из двусторонних изменений по типу «матового стекла» и/или ретикулярных изменений в нижних долях легких, тогда как функциональные нарушения были выявлены у половины пациентов. Статистически значимые корреляционные связи подтверждают, что функциональные изменения тесно связаны со структурными. В исследовании G. Barisione et al. [22] получены аналогичные результаты: коэффициент детерминации

R^2 между DL_{CO} и объемом участков по типу «матового стекла» составил 0,28, т.е. обычный коэффициент корреляции равен 0,53 (модель парной линейной регрессии).

Кроме того, корреляционный анализ между данными ФВД и временным интервалом после выписки из стационара продемонстрировал наличие статистически значимых положительных корреляционных связей, наиболее сильной из которых было между DL_{CO} и временем ($R=0,437$). В работе G. Barisione et al. [22] также была выявлена слабая, но статистически значимая связь между DL_{CO} и временем ($R = 0,245$), но в этом исследовании в общую группу были включены 34 пациента с легким течением заболевания (у которых отсутствовала гипоксемия в острой фазе заболевания), 34 пациента, у которых была гипоксемия легкой и средней степени, и 26 пациентов с тяжелым течением заболевания (тяжелая гипоксемия, применялась оксигенотерапия + искусственная вентиляция легких). При легком течении заболевания функциональные изменения минимальны или отсутствуют вовсе после выздоровления, поэтому и зависимость динамики $DLCO$ от времени менее выражена.

Ограничения исследования

Важным ограничением исследования является отсутствие функциональных данных до заболевания, поэтому невозможно узнать реальный эффект, вызванный COVID-19. Это ограничение частично нивелируется сравнением полученных данных с референсными (должными) значениями и тем фактом, что в качестве одного из критериев невключения в исследование было наличие хронических заболеваний легких в анамнезе.

Выводы

Проведенное нами исследование показало, что в период выздоровления у пациентов после COVID-19, по данным КТ ОГК, сохраняются структурные изменения легких, по крайней мере, в течение 3 мес. Что касается функционального исследования легких: несмотря на то что показатели легочной вентиляции у большинства пациентов нормализуются в течение этого времени, у половины пациентов сохраняются признаки нарушения газообменной функции, т.е. снижения диффузионной способности легких, что требует дальнейшего динамического мониторинга. 

Поступила / Received 14.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.06.2022

Принята в печать / Accepted 08.07.2022

Список литературы / References

1. Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M., Lescure F.X., Travert F., Borie R. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. <https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020>.
2. Mo X., Jian W., Su Z., Chen M., Peng H., Peng P. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>.
3. You J., Zhang L., Ni-Jia-Ti M., Zhang J., Hu F., Chen L. et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect.* 2020;81(2):e150–e152. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.003>.
4. Liu K., Zhang W., Yang Y., Zhang J., Li Y., Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39:101166. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>.
5. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>.
6. Li X., Wang C., Kou S., Luo P., Zhao M., Yu K. Lung ventilation function characteristics of survivors from severe COVID-19: a prospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):300. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02992-6>.
7. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Кулагина И.Ц., Самсонова М.В., Калманова Е.Н., Зыков К.А. Функциональные нарушения системы дыхания

- в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(25):7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>.
- Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Kulagina I.T., Samsonova M.V., Kalmanova E.N., Zykov K.A. Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase. *Medical Alphabet*. 2020;(25):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>.
8. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология*. 2020;(1):78–81. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_78.pdf. Zaitsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.T., Kryukov E.V. Clinical and functional characteristics of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020;(1):78–81. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_78.pdf.
 9. Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021;(1):30–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36>. Kryukov E.V., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.C. Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen wash-out test. *Pulmonologiya*. 2021;(1):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36>.
 10. Zhao Y., Shang Y., Song W., Li Q., Xie H., Xu Q. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100463>.
 11. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021;(5):580–586. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Aseeva N.A., Zaitsev A.A. Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Pulmonologiya*. 2021;(5):580–586. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>.
 12. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E., Baricchi A., Zeppegno P., Anzani G.C. et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2036142. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142>.
 13. Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E., Aarli B., Ikdahl E., Lund K.M.A. et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;57(4):2003448. <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>.
 14. Liang L., Yang B., Jiang N., Fu W., He X., Zhou Y. et al. Three-Month Follow-Up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020;35(47):e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>.
 15. Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A., Luger A., Schwabl C., Sonnweber B. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003481. <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020>.
 16. Morin L., Savale L., Pham T., Colle R., Figueiredo S., Harrois A. et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>.
 17. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J., Murphy D.T., Johnston J.C., Ryerson C.J., Carlsten C. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021;76(4):402–404. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216308>.
 18. Cao J., Zheng X., Wei W., Chu X., Chen X., Wang Y. et al. Three-month outcomes of recovered COVID-19 patients: prospective observational study. *Ther Adv Respir Dis*. 2021;15:17534666211009410. <https://doi.org/10.1177/17534666211009410>.
 19. van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H. et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.
 20. Abdallah S.J., Voduc N., Corrales-Medina V.F., McGuinty M., Pratt A., Chopra A. et al. Symptoms, Pulmonary Function and Functional Capacity Four Months after COVID-19. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(11):1912–1917. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202012-1489RL>.
 21. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Калманова Е.Н. и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;(3):378–388. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Cherniak A.V., Migunova E.V., Leshchinskaya O.V., Kalmanova E.N. et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;(3):378–388. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>.
 22. Barisione G., Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiol Rep*. 2021;9(4):e14748. <https://doi.org/10.14814/phy2.14748>.
 23. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирухина Л.Д., Лукина О.Ф., Науменко Ж.К. и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020 г. *Практическая пульмонология*. 2020;(1):104–106. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M.Y., Kiryukhina L.D., Lukina O.F., Naumenko Z.K. et al. Recommendations of the Russian Respiratory Society for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1 from 05.19.2020. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020;(1):104–106. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf.
 24. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–337. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
 25. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>.
 26. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P., Brusasco V. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–735. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>.
 27. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X., Solis-Navarro L., Burgos F., Puppo H., Vilaró J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328–337. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>.
 28. Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Zhao Y., Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2021;9(8):900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Черняк А.В., Карчевская Н.А., Зыков К.А., Петриков С.С.

Написание текста – Черняк А.В.

Сбор и обработка материала – Черняк А.В., Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Лещинская О.В.

Анализ материала – Черняк А.В., Скоробогач И.М.

Редактирование – Черняк А.В., Карчевская Н.А., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., Зыков К.А., Петриков С.С.

Contribution of authors:

Study concept and design – Alexander V. Cherniak, Natalia A. Karchevskaya

Text development – Alexander V. Cherniak

Collection and processing of material – Alexander V. Cherniak, Natalia A. Karchevskaya, Ivan M. Skorobogach, Olga V. Leshchinskaya

Material analysis – Alexander V. Cherniak, Ivan M. Skorobogach

Editing – Alexander V. Cherniak, Natalia A. Karchevskaya, Olga V. Leshchinskaya, Elena N. Kalmanova, Kirill A. Zykov, Sergey S. Petrikov

Информация об авторах:

Черняк Александр Владимирович, к.м.н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; врач функциональной диагностики, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>; Author ID: 687383; SPIN-код: 9328-6440; achi2000@mail.ru

Карчевская Наталья Анатольевна, врач-пульмонолог, научный сотрудник отделения торако-абдоминальной хирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>; karchevskaia@mail.ru

Скоробогач Иван Михайлович, м.н.с., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5428-6687>; dr.skoroboga@gmail.com

Лещинская Ольга Валериевна, врач-рентгенолог отделения радиоизотопной диагностики, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2902-6338>; leschinskayaov@sklif.mos.ru

Калманова Елена Николаевна, к.м.н., заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>; kalmanova@mail.ru

Зыков Кирилл Алексеевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Петриков Сергей Сергеевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; petrikovss@sklif.mos.ru

Information about the authors:

Alexander V. Cherniak, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Doctor of Functional Diagnostics, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>; Author ID: 687383; achi2000@mail.ru

Natalia A. Karchevskaya, Pulmonologist, Researcher of the Department of Thoraco-abdominal Surgery, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>; karchevskaia@mail.ru

Ivan M. Skorobogach, Junior Research Assistant, Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5428-6687>; dr.skoroboga@gmail.com

Olga V. Leshchinskaya, Radiologist of the Department of Radioisotope Diagnostics, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2902-6338>; leschinskayaov@sklif.mos.ru

Elena N. Kalmanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>; kalmanova@mail.ru

Kirill A. Zykov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Innovation, Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Sergey S. Petrikov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; petrikovss@sklif.mos.ru

Правильный режим терапии и корректная техника ингаляции – слагаемые успеха при бронхиальной астме в эпоху COVID-19

Ю.Г. Белоцерковская[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>, belo-yuliya@yandex.ru

А.Г. Романовских, <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>

И.П. Смирнов, <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>

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

Резюме

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение контролируемого состояния, т. е. сведение к минимуму бремени симптомов и риска обострений. Множество факторов препятствует достижению этой цели: несоблюдение рекомендаций по медикаментозной терапии, влияние сопутствующих заболеваний, воздействие триггеров, низкая приверженность пациента к назначенному лечению, нарушение техники ингаляции. В целом у пациентов с БА не отмечается существенной разницы в риске госпитализации или смертности из-за COVID-19. Вместе с тем исследования показывают, что неаллергическая БА, тяжелая БА, БА в сочетании с ожирением, отсутствие адекватной базисной терапии могут создавать наибольший риск заражения и тяжелых клинических исходов COVID-19. БА может быть предиктором пролонгированного периода интубации при тяжелой дыхательной недостаточности на фоне COVID-19, особенно у лиц моложе 65 лет. Эксперты GINA сходятся во мнении, что в период пандемии особенно важно, чтобы больные БА продолжали прием базисной терапии, включая ингаляционные кортикостероиды (ИКС), как предписывается рекомендациями. Терапия ИКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) является основным фармакологическим методом лечения БА средней и тяжелой степени у подростков и взрослых. Режим единого ингалятора с применением комбинации ИКС/формотерол связан с более низким риском тяжелых обострений БА по сравнению с поддерживающим лечением ИКС/ДДБА в сочетании с КДБА по потребности. Исследования показывают, что техника ингаляционного маневра способна в значительной мере повлиять на успех терапии БА. Большое разнообразие порошковых ингаляторов (ПИ) вызывает проблемы с выбором и использованием пациентами.

Ключевые слова: неконтролируемая бронхиальная астма, COVID-19 и бронхиальная астма, режим единого ингалятора, будесонид/формотерол, порошковый ингалятор

Для цитирования: Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. Правильный режим терапии и корректная техника ингаляции – слагаемые успеха при бронхиальной астме в эпоху COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(18):122–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-122-130>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Correct treatment regimen and inhalation technique are the components of success in bronchial asthma in the era of COVID-19

Yulia G. Belotserkovskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>, belo-yuliya@yandex.ru

Anna G. Romanovskikh, <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>

Igor P. Smirnov, <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>

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

Abstract

The goal of Asthma treatment is to achieve a controlled condition, that is, to minimize the burden of symptoms and the risk of exacerbations. Many factors hinder the achievement of this goal: non-compliance with recommendations for drug therapy, the influence of concomitant diseases, the impact of triggers, low patient adherence to prescribed treatment, violation of inhalation technique. In general, there is no significant difference in the risk of hospitalization or mortality due to COVID-19 in patients with Asthma. At the same time, studies show that non-allergic Asthma, severe Asthma, Asthma in combination with obesity, lack of adequate basic therapy can create the greatest risk of infection and severe clinical outcomes of COVID-19. Asthma can be a predictor of a prolonged intubation period in severe respiratory failure during COVID-19, especially in people younger than 65 years. GINA experts agree that during a pandemic, it is especially important that patients with Asthma continue taking basic therapy, including inhaled corticosteroids (ICS), as prescribed by the recommendations. ICS therapy in combination with long-acting β_2 -agonists (LABA) is the main pharmacological method of treating moderate and severe Asthma

in adolescents and adults. A single inhaler regimen with the use of a combination of ICS/formoterol is associated with a lower risk of severe exacerbations compared with supportive treatment of ICS/LABA in combination with SABA on demand. Studies show that the technique of inhalation maneuver can significantly affect the success of therapy. A wide variety of DPI causes problems with the choice and use by patients.

Keywords: uncontrolled Asthma, COVID-19 and Asthma, Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy, budesonide/formoterol, dry powder inhaler

For citation: Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. Correct treatment regimen and inhalation technique are the components of success in bronchial asthma in the era of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):122–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-122-130>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний у людей всех возрастов, характеризующееся широким спектром респираторных симптомов и вариабельным ограничением воздушного потока. В различных странах от 1 до 21% граждан живут с диагнозом БА [1]. Около 300 млн людей по всему миру страдают БА, а к 2025 г. их число может увеличиться до 400 млн [2]. Оптимистичные сообщения о снижении в некоторых странах числа госпитализаций и смертей по причине БА не меняют тот факт, что глобальное бремя, связанное с обострениями и ежедневными клиническими проявлениями, возросло за последние 20 лет на 30% [3, 4].

БА является следствием сложных взаимодействий генетических механизмов и факторов окружающей среды и характеризуется неоднородностью клинической картины, типа и интенсивности воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Цель лечения БА – достижение контролируемого состояния, т. е. сведение к минимуму бремени симптомов и риска обострений. Поддержания полного контроля можно добиться у значительной части пациентов. Этому способствуют обновляемые стандарты лечения БА, составляющие основу современных зарубежных и отечественных руководств. Однако существует доля больных БА, у которых возможность достижения полного контроля над заболеванием остается трудно выполнимой задачей.

COVID-19 И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Рефрактерная БА может рассматриваться в программе БА тяжелого течения, характеризующейся сохранением клинических проявлений (*табл.*). Однако, прежде чем назвать течение БА тяжелым или рефрактерным, требуется предварительное исключение альтернативного диагноза, устранение влияния сопутствующих заболеваний, предотвращение воздействия триггерных факторов, достижение высокой приверженности пациента к назначенному лечению, улучшение техники ингаляций [5].

Респираторные вирусные инфекции являются одним из самых значимых триггеров обострения и снижения уровня контроля БА. Пандемия, вызванная новым коро-

● **Таблица.** Клинические характеристики неконтролируемой бронхиальной астмы [6]

● **Table.** Clinical characteristics of uncontrolled asthma [6]

Пункт п	Характеристики
1	Количество баллов по ACQ >1,5; количество баллов по ACT <20
2	Частые (2 и более в течение предыдущего года) тяжелые обострения, требующие применения системных кортикостероидов (курсами ≥3 дней)
3	Эпизоды (1 и более в течение предыдущего года) госпитализации, пребывания в отделении интенсивной терапии, применения методов неинвазивной вентиляции легких
4	Ограничения воздушного потока: ОФВ ₁ <80% от должных значений при отношении ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ниже границы нормальных значений

Примечание. ACQ – Asthma Control Questionnaire (Опросник по контролю над астмой), ACT – Asthma Control Test (Тест по контролю над астмой), ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

навирусом SARS-CoV-2, высветила новые проблемы, связанные с взаимодействием вируса и процессами, происходящими в дыхательных путях человека с БА. Пациенты с БА и аллергическими заболеваниями, как правило, подвержены большему риску более тяжелых исходов при респираторных вирусных инфекциях [7]. Кроме того, если БА плохо контролируется, то вирус-индуцированное обострение может протекать тяжелее [8]. Это может быть связано с дефицитом врожденных противовирусных иммунных реакций, в том числе снижением выработки интерферонов α-, β- и λ-клетками респираторной системы, что сопряжено с большей тяжестью обострения БА [9–11].

Однако в последнее время накопились данные, свидетельствующие о том, что распространенность аллергических заболеваний и БА у пациентов с COVID-19 ниже, чем ожидалось, в ряду других сопутствующих заболеваний и факторов риска тяжелых форм COVID-19. Результаты опубликованных исследований показывают, что распространенность БА в популяции больных COVID-19 варьировала от ≤1% в Китае [12, 13] до 7,4–17% в Соединенных Штатах Америки [14–16].

Важно отметить, что, несмотря на относительно высокую распространенность БА в некоторых исследованиях, не отмечалось существенной разницы в риске госпитализации или смертности из-за COVID-19 у пациентов с БА

или без нее. Так, в ретроспективном исследовании 220 (14%) из 1526 пациентов с COVID-19 имели БА. При этом БА не ассоциировалась с повышенным риском госпитализации (относительный риск 0,96; 95% ДИ 0,77–1,19) с учетом возраста, пола и других сопутствующих заболеваний. Продолжающееся применение ингаляционных кортикостероидов (ИКС) тоже не увеличивало риск госпитализации (относительный риск 1,39; 95% ДИ 0,90–2,15). Уровень смертности (3,6%) в группе больных COVID-19, страдающих БА, не отличался от смертности в популяции COVID-19 без БА (4,9%) [17].

В другом проспективном исследовании с участием 1150 госпитализированных пациентов БА не ассоциировалась с тяжелым течением COVID-19. Из 257 пациентов в крайне тяжелом состоянии только у 21 (8%) в анамнезе фигурировала БА. Для сравнения, 162 (63%) и 92 (36%) пациента в этой группе страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом соответственно [18].

В дискуссии о влиянии инфекции на течение БА нередко обсуждается роль терапии ИКС. Сомнений в эффективности применения этой группы препаратов для лечения БА на сегодняшний день нет, однако некоторые авторы высказывают опасения относительно их влияния на риск развития инфекций верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями. Впрочем, в первую очередь это касается хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [19–22].

С другой стороны, появляются данные, свидетельствующие о том, что прием ИКС может иметь дополнительную пользу в борьбе с вирусными инфекциями, в особенности вызванными коронавирусом. Экспериментальные данные *in vitro* показывают, что будесонид в комбинации с гликопирронием и формотеролом, а также циклесонид могут оказывать ингибирующее действие на репликацию рибонуклеиновой кислоты (РНК) коронавируса и продукцию цитокинов [23–25].

Кроме того, имеются весьма ограниченные данные о том, что у больных БА, постоянно использующих ИКС, отмечается более низкая экспрессия ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2) и клеточной трансмембранной сериновой протеазы типа 2 (ТСП2) в эпителиальных клетках респираторного тракта. ТСП2 способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [26]. Эти данные нуждаются в более весомой доказательной поддержке, поскольку другие исследования показывают, что экспрессия генов АПФ2 и ТСП2 в эпителиальных клетках, выделенных из индуцированной мокроты, не отличалась у здоровых испытуемых и больных БА [27].

Вместе с тем нельзя утверждать, что наличие БА может снизить риск заражения и защитить человека от тяжелого течения COVID-19. Корейские исследователи оценили связь между положительными результатами мазков на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и аллергическими заболеваниями в большой когорте 219 959 пациентов, прошедших

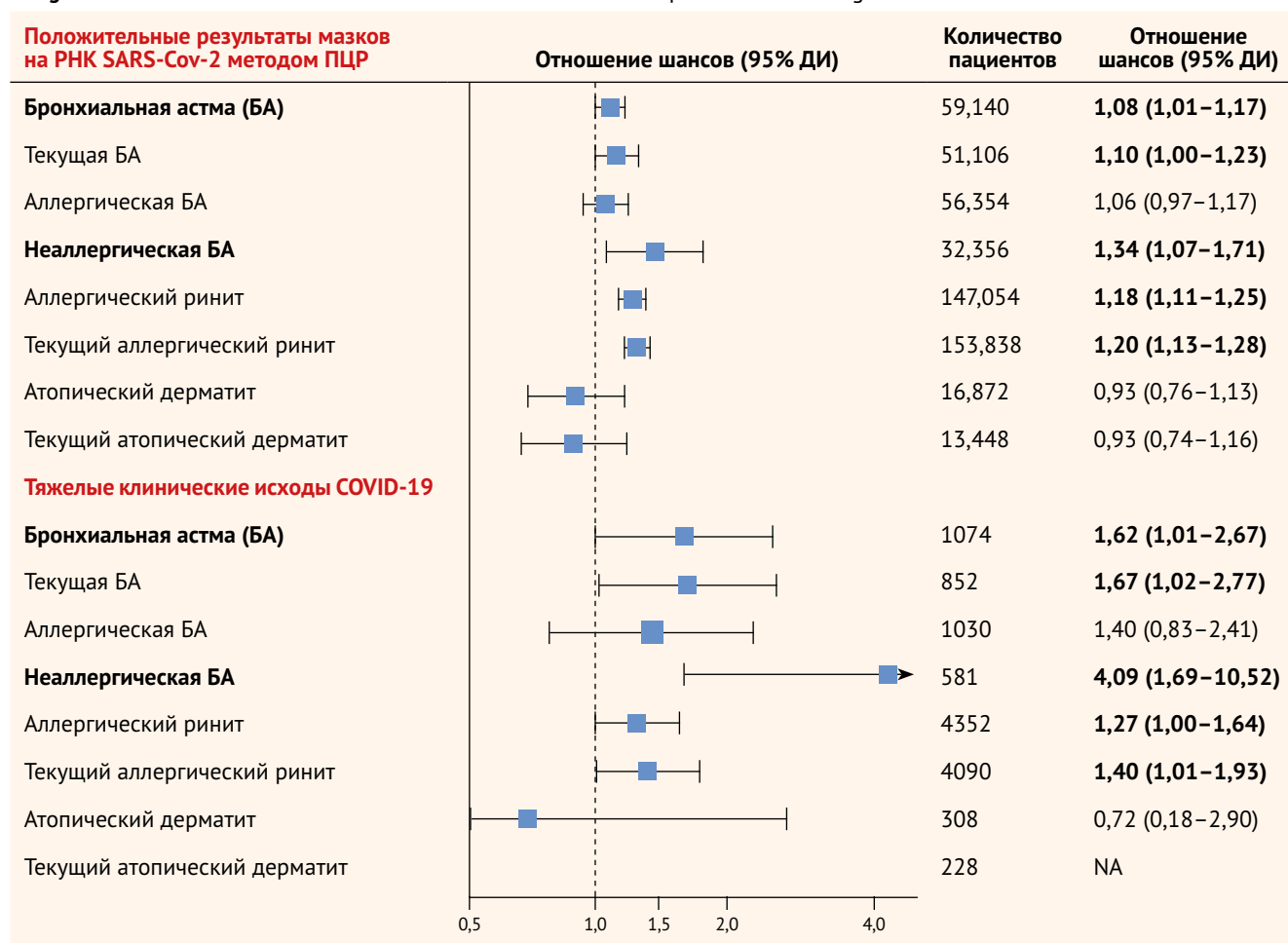
тестирование на РНК к SARS-CoV-2. Кроме того, изучалась связь между клиническими исходами COVID-19 и аллергическими заболеваниями среди 7 340 пациентов, у которых был положительный результат на РНК SARS-CoV-2. БА и аллергический ринит были связаны с повышенной вероятностью положительного результата теста на РНК SARS-CoV-2 и худшими клиническими исходами (т. е. госпитализацией в отделение интенсивной терапии, инвазивной вентиляцией легких и смертью). Аллергический ринит был связан с более длительным пребыванием в стационаре. Важно, что пациенты с неаллергической БА имели наибольший риск положительного результата теста на РНК SARS-CoV-2 и тяжелых клинических исходов COVID-19, в сравнении с пациентами с аллергической БА (рис. 1) [28]. На рис. 1 показана связь аллергических заболеваний с результатами теста на РНК SARS-CoV-2 (первичная конечная точка) среди 291 959 пациентов и связь аллергических заболеваний с клиническими исходами COVID-19 (вторичная конечная точка) среди 7340 пациентов, у которых был положительный результат на SARS-CoV-2. Тяжелые клинические исходы COVID-19 включали госпитализацию в отделение интенсивной терапии, инвазивную вентиляцию легких или смерть.

В ряду важных обстоятельств, обуславливающих риски неблагоприятного течения и исхода COVID-19, называют тяжелую БА (в первую очередь речь идет о тех пациентах, которые получают терапию в объеме 4/5 ступени согласно ступенчатой терапии GINA), БА в сочетании с ожирением и отсутствие адекватной базисной терапии. БА упоминается также в качестве предиктора пролонгированного периода интубации при тяжелой дыхательной недостаточности на фоне COVID-19, особенно у лиц моложе 65 лет [29, 30].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Несомненно, использование ИКС улучшает контроль и снижает частоту обострений БА. В связи с этим, пациенты, отказывающиеся от использования ИКС из-за опасений по поводу иммуносупрессии, инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, подвергают себя более значительному риску, связанному с ухудшением течения БА. Эксперты Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) сформировали дополнительные рекомендации, касающиеся терапии БА в условиях пандемии COVID-19. Согласно этим рекомендациям, больные БА должны продолжать прием базисной терапии, включая ИКС, как предписано их врачом. При обострении БА может назначаться короткий курс пероральных кортикостероидов, если это определено индивидуальным планом или рекомендовано лечащим врачом, чтобы предотвратить серьезные последствия. При необходимости длительного применения системных кортикостероидов лечение должно быть продолжено в минимально возможной дозе, необходимой для снижения риска тяжелых приступов/обострений БА.

● **Рисунок 1.** Риск инфицирования и клинические исходы COVID-19 у пациентов с аллергическими заболеваниями
 ● **Figure 1.** Risk of infection and clinical outcomes of COVID-19 in patients with allergic diseases



Примечание. NA – не применимо. ДИ – доверительный интервал. Ось x указывает логарифмическую шкалу [28].

Использование биологических препаратов должно быть продолжено у пациентов с тяжелой БА, чтобы максимально ограничить потребность в системных кортикостероидах. Следует по возможности избегать использования небулайзеров из-за повышенного риска распространения COVID-19. Предпочтительно использовать дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением (pMDI) со спейсером. Поддерживающая ингаляционная терапия БА не должна прекращаться ни амбулаторно, ни во время госпитализации¹.

Таким образом, экспертное сообщество указывает на необходимость поддержания хорошего контроля БА для снижения рисков, связанных с пандемией COVID-19. При этом должны использоваться общепринятые инструменты, включающие четкое следование существующим рекомендациям. Терапия ИКС в комбинации с β 2-агонистами длительного действия (ДДБА) является основным фармакологическим методом лечения БА средней и тяжелой степени у подростков и взрослых². Рекомендованы 2 схемы лечения с применением ИКС/ДДБА

для пациентов на ступенях лечения 3, 4 и 5: комбинация ИКС/формотерол с одним ингалятором в качестве поддерживающей терапии и терапии для купирования симптомов (режим единого ингалятора) или ИКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии плюс β 2-агонист короткого действия (КДБА) в качестве симптоматического средства (ИКС/ДДБА + КДБА) (рис. 2). При этом ИКС/формотерол по потребности является предпочтительным средством для купирования симптомов, за исключением случаев, когда поддерживающая комбинация ИКС/ДДБА включает бронходилататор, отличный от формотерола.

Недавно опубликованные метаанализы рандомизированных клинических исследований предоставили убедительные доказательства, что у подростков и взрослых с БА режим единого ингалятора связан с более низким риском тяжелых обострений БА по сравнению с поддерживающим лечением ИКС/ДДБА в сочетании с КДБА по потребности [31, 32]. При этом преимущество режима единого ингалятора отмечалось независимо от поддерживающей ежедневной дозы ИКС. В случае, когда поддерживающая доза ИКС в обоих режимах терапии была одинаковой, отмечалось снижение риска обострения на 32%. Если же в группе ИКС/ДДБА + КДБА

¹ COVID-19: GINA Answers to frequently asked questions on asthma management March 25, 2020. Available at: <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management>.

² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports>.

применялась более высокая доза ИКС, то риск обострения снижался на 23%.

Целью еще одного недавнего метаанализа, включающего 5 рандомизированных клинических исследований, была оценка результатов перевода пациента с режима фиксированного дозирования ИКС/ДДБА в сочетании с симптоматическим применением КДБА на режим единого ингалятора с использованием комбинации будесонид/формотерол для базисной и симптоматической терапии (рис. 3) [33]. В целом было включено 4863 пациента (3034 (62,4%) женщины; средний возраст 39,8 года) с неконтролируемой БА. Перевод с терапии ступени 3

по GINA в режиме ИКС/ДДБА + КДБА (n = 1950) на режим единого ингалятора с использованием комбинации будесонид/формотерол ступени 3 или 4 был связан с увеличением времени до первого тяжелого обострения БА с уменьшением риска на 29% по сравнению с переходом на режим ИКС/ДДБА + КДБА ступени 4 (отношение рисков 0,71; 95% ДИ 0,52–0,97). Кроме того, для пациентов с неконтролируемой БА, получающих терапию в объеме ступеней 3 и 4 (n = 2913), переход на режим единого ингалятора с использованием комбинации будесонид/формотерол был связан с увеличением времени до первого тяжелого обострения БА и снижением риска на 30%

● **Рисунок 2.** Ступенчатый подход к лечению бронхиальной астмы у взрослых и подростков*

● **Figure 2.** Stepwise approach to asthma management in adults and adolescents*

Ступенчатый подход к лечению астмы GINA 2022. Взрослые и подростки старше 12 лет

Персональное лечение бронхиальной астмы:

Оценка состояния, лечение, мониторинг

ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, сГКС – системные глюкокортикостероиды, СИТА КДП – сублингвальная иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли, IgE – иммуноглобулин E, ИЛ – интерлейкин, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Базисная терапия и предпочтительный препарат для купирования симптомов

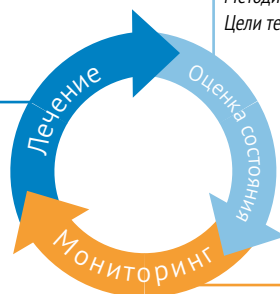
(Схема 1). Применение ИГКС-формотерол в качестве препарата для купирования симптомов снижает риск обострения по сравнению с КДБА

Базисная терапия и альтернативный препарат для купирования симптомов

(Схема 2). До назначения КДБА в качестве препарата для купирования симптомов убедитесь в приверженности пациента базисной терапии

Другая базисная терапия

Симптомы
Обострения
Нежелательные эффекты
Функция легких
Удовлетворенность пациента



Подтверждение диагноза при необходимости
Контроль симптомов и модифицируемых факторов риска (включая функцию легких)
Сопутствующие заболевания
Методика ингаляций и приверженности режиму лечения
Цели терапии и предпочтения пациента

Воздействие на модифицируемые факторы риска
Коррекция сопутствующих заболеваний
Нефармакологические методы терапии
Медикаментозная терапия (с повышением или снижением объема, переходом между схемами)
Образование и обучение

Ступень 1-2
Низкие дозы ИГКС-формотерол

Ступень 3
Низкие дозы ИГКС-формотерол (базисная терапия)

Ступень 4
Низкие дозы ИГКС-формотерол (базисная терапия)

Ступень 5
Добавить ДДАХ
Направить на оценку фенотипа ±анти-IgE, анти-ИЛ4R, анти ИЛ5/5R
Рассмотреть возможность высокой дозировки ИГКС-формотерол

Препарат для купирования симптомов: низкие дозы ИГКС-формотерол

Ступень 1
ИГКС каждый раз при применении КДБА

Ступень 2
Низкие дозы ИГКС

Ступень 3
Низкие дозы ИГКС-ДДБА (базисная терапия)

Ступень 4
Средние/высокие дозы ИГКС-ДДБА (базисная терапия)

Ступень 5
Добавить ДДАХ
Направить на оценку фенотипа ±анти-IgE, анти-ИЛ4R, анти ИЛ5/5R
Рассмотреть возможность высокой дозировки ИГКС-ДДБА

Препарат для купирования симптомов: КДБА

Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА или ежедневно АЛТР или +СИТА КДП

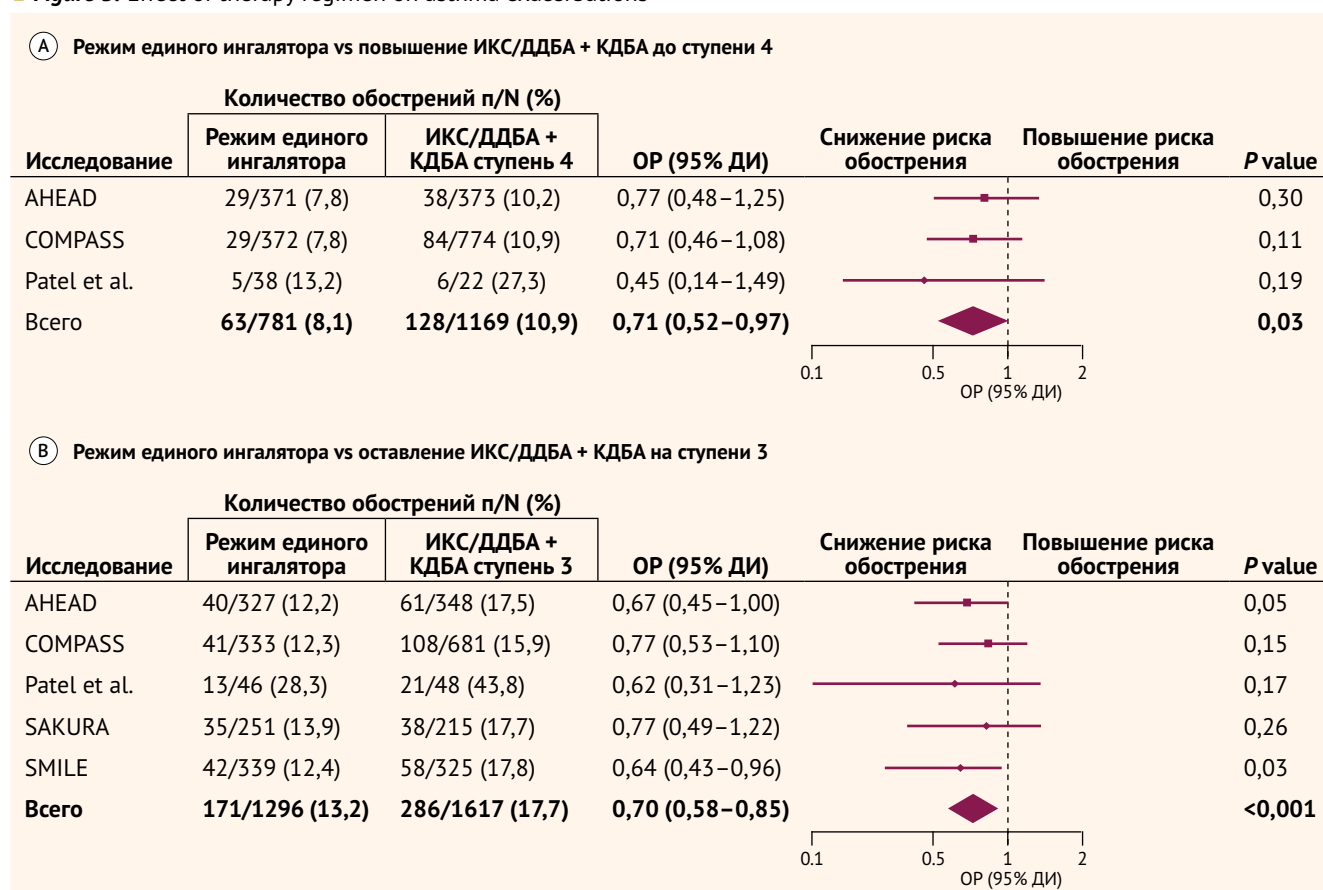
Средние дозы ИГКС, или +АЛТР или +СИТА КДП

+ДДАХ или АЛТР или перейти на высокие дозы ИГКС

+азитромицин (взрослые) или АЛТР, + низкие дозы сГКС, но учитывать НЯ

*Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports>.

● **Рисунок 3.** Влияние режима терапии на обострения бронхиальной астмы
 ● **Figure 3.** Effect of therapy regimen on asthma exacerbations



по сравнению с продолжением исходного объема терапии (отношение рисков 0,70; 95% ДИ 0,58–0,85).

Режим единого ингалятора – режим терапии БА, при котором фиксированная комбинация будесонид/формотерол применяется для поддерживающей и симптоматической терапии; режим ИКС/ДДБА + КДБА – режим терапии БА, при котором фиксированная комбинация ИКС/ДДБА применяется для поддерживающей терапии и КДБА применяется для симптоматической терапии [33].

К сожалению, успех терапии БА зависит не только от адекватности объема и режима назначаемой врачом терапии. Строгость соблюдения пациентом предписаний врача может зависеть от множества факторов, связанных с самим препаратом, устройством для доставки препарата в дыхательные пути, психологическими и социальными мотивами. За неэффективностью лечения БА могут скрываться вполне очевидные причины, такие как отсутствие у пациента приверженности к назначенному лечению и нарушение техники ингаляционного маневра [34]. За нежеланием пациента соблюдать рекомендации врача могут скрываться: слишком сложный режим приема, путаница в предназначении ингаляторов, непонимание обоснованности приема ИКС, отсутствие явного немедленно эффекта от приема ИКС, боязнь развития побочных реакций, связанных с приемом ИКС, нежелание вообще использовать лекарственные препараты, высокая стоимость препаратов [35].

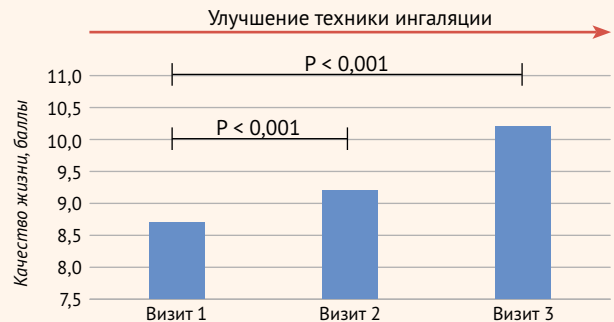
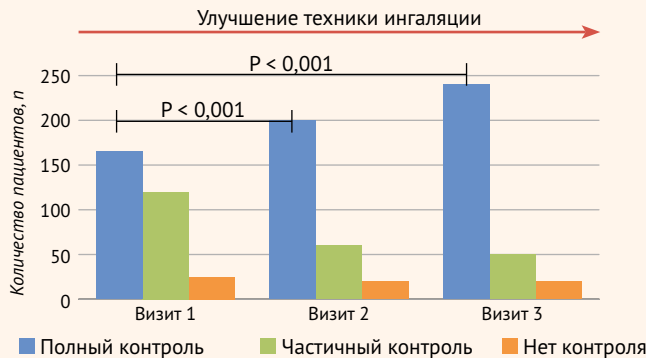
К ВОПРОСУ О ТЕХНИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯТОРОВ

В реальной клинической практике, в особенности в период пандемии, когда встречи пациента с врачом происходят редко, не проводятся регулярные тренинги по использованию ингаляторов (или не проводятся вообще) и редко объясняется важность соблюдения правил и режима приема препаратов, мы часто сталкиваемся с неэффективностью лечения. Оказывается, до 76% пациентов, использующих дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), и до 94% – пользующихся порошковыми ингаляторами (ПИ), допускают по крайней мере одну техническую ошибку при каждом применении ингалятора, причем 25% из них никогда не обучались правилам использования устройства [36, 37]. Отсутствие выдоха перед ингаляцией, плохая координация вдоха с активацией ингалятора (в случае ДАИ), недостаточная/избыточная сила вдоха – вот основной, но не исчерпывающий, перечень факторов, обуславливающий уменьшение дозы препарата (из максимально доступной выпущенной), способного проникнуть в дыхательные пути и оказать противовоспалительное или бронхолитическое действие.

Исследования показывают, что техника ингаляционного маневра способна в значительной мере повлиять на успех терапии БА. Детальное обучение технике ингаляционного маневра и регулярный контроль могут улучшить

● **Рисунок 4.** Изменение уровня контроля и качества жизни пациентов с бронхиальной астмой при обучении и регулярном ежемесячном контроле техники ингаляции назначенных препаратов [38]

● **Figure 4.** Changes in the level of control and quality of life of patients with asthma in training and regular monthly monitoring of the inhalation technique of prescribed drugs [38]

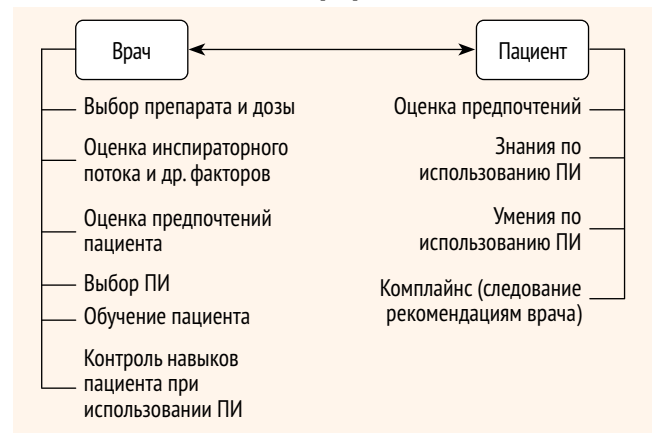


шить результат лечения при использовании любого устройства, включая аэрозольный, однократный и многократный порошковые ингаляторы. Вот почему целесообразно создание образовательных программ, направленных на совершенствование техники ингаляции с помощью различных устройств, что приведет к улучшению долгосрочного контроля заболеваний и улучшению качества жизни пациентов. Наблюдательное исследование с участием 312 пациентов с БА или ХОБЛ показывает, как меняются уровень контроля и качество жизни пациентов при обучении и регулярном ежемесячном контроле техники ингаляции с применением многократного порошкового ингалятора Турбухалер (рис. 4). Значительное улучшение техники ингаляции было достигнуто после 3-го визита по сравнению с первым, о чем свидетельствовало изменение оценки по 7-ступенчатой шкале использования ингалятора (5,94 и 6,82 балла соответственно; $p < 0,001$). Улучшение контроля заболевания достоверно возросло с 1-го по 2-й визит (53,9 и 74,5% соответственно; $p < 0,001$) и с 2-го по 3-й визит (74,5 и 77% соответственно; $p < 0,001$). Субъективная оценка пациентами симптомов БА и качества жизни значительно улучшилась с 1-го по 3-й визит ($p < 0,001$) [38].

Однократные (капсульные) ПИ требуют больше шагов для проведения ингаляционного маневра. Однако при правильном применении особенности капсульных ПИ могут превратиться в преимущества. Так, однократный капсульный ПИ «Инхалер CDM», применяемый для доставки фиксированной комбинации будесонида/формотерола (Формисонид), обладает рядом особенностей, повышающих приверженность пациента назначенной терапии: доза строго фиксирована, пациент имеет визуальный контроль благодаря прозрачной капсуле и уверенность в доставленной дозе (опустошение капсулы после ингаляции), не требуются координация вдоха и активация ингалятора (активируется вдохом). Пациент видит, как вдыхает препарат, слышит, как идет высвобождение препарата за счет вибрации капсулы при вдохе, ощущает поступление препарата в дыхательные пути. Все это позволяет создавать высокую легочную депозицию препарата [39, 40].

● **Рисунок 5.** Факторы, определяющие эффективность ингаляционной терапии с помощью ПИ [41]

● **Figure 5.** Determinants of the effectiveness of inhalation therapy with powder inhalers [41]



ПИ уже несколько лет доминируют на рынке ингаляционных препаратов во многих странах. Это связано с многочисленными преимуществами ПИ и разработкой новых, обычно улучшенных устройств. Большое разнообразие ПИ вызывает проблемы с выбором и использованием ингаляторов пациентами с БА. Ошибки, допущенные при использовании ПИ, приводят ко многим клиническим последствиям и важным экономическим эффектам. Выбор оптимального ПИ для конкретного пациента в равной степени зависит как от компетенции врача, так и от предпочтений и компетенций пациента (рис. 5). Эти элементы в конечном итоге определяют правильность техники ингаляции пациента и его приверженность терапии. Все это повышает эффективность и безопасность ингаляционной терапии [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучший способ снизить риск ухудшения контроля и обострения БА вследствие неблагоприятного воздействия триггеров, включая вирусную инфекцию, – это следовать рекомендациям по медикаментозной терапии БА. Для лечения пациентов доступен ряд препаратов, пред-

назначенных для обеспечения длительного контроля и облегчения симптомов. ИКС являются основой лечения и должны комбинироваться с ДДБА у пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением заболевания. У значительной части пациентов предпочтение следует отдавать режиму единого ингалятора, для этого применяется комбинация, содержащая формотерол в качестве бронходилатирующего компонента. Однако следует помнить, что, какой бы режим терапии не был выбран для каждого конкретного пациента, приверженность к ингаляционной

терапии является одним из ключевых факторов успешного лечения бронхообструктивных заболеваний. Вот почему оценка предпочтений пациента, обучение правильной технике ингаляции и использование преимуществ различных устройств доставки должны стать обязательным этапом после выбора объема и режима приема противовоспалительных и бронхорасширяющих препаратов. MC

Поступила / Received 18.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2022

Принята в печать / Accepted 15.04.2022

Список литературы / References

- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A.S., Bateman E.D., Cruz A.A., Boulet L.P. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;(12):204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.
- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469–478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2).
- Cisneros Serrano C., Melero Moreno C., Almonacid Sánchez C., Perpiñá Tordera M., Picado Valles C., Martínez Moragón E. et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235–246. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.12.007>.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- Corne J.M., Marshall C., Smith S., Schreiber J., Sanderson G., Holgate S.T., Johnston S.L. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002;359(9309):831–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07953-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07953-9).
- Jackson D.J., Trujillo-Torralbo M.B., del-Rosario J., Bartlett N.W., Edwards M.R., Mallia P. et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):497–500. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.028>.
- Sykes A., Edwards M.R., Macintyre J., del Rosario A., Bakhsoliani E., Trujillo-Torralbo M.B. et al. Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1506–1514. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.044>.
- Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F., Powell R., Puddicombe S., Laza-Stanca V. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005;201(6):937–947. <https://doi.org/10.1084/jem.20041901>.
- Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Wark P.A., Bartlett N.W. et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med*. 2006;12(9):1023–1026. <https://doi.org/10.1038/nm1462>.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
- Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med*. 2020;382(20):2012–2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
- Garg S., Kim L., Whitaker M., O'Halloran A., Cummings C., Holstein R. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458–464. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>.
- Myers L.C., Parodi S.M., Escobar G.J., Liu V.X. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA*. 2020;323(21):2195–2198. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7202>.
- Chhibha K.D., Patel G.B., Vu T.H.T., Chen M.M., Guo A., Kudlaty E. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>.
- Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D., Jacobson S.D., Meyer B.J., Balough E.M. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).
- Yang M., Zhang Y., Chen H., Lin J., Zeng J., Xu Z. Inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in patients with asthma: a meta-analysis. *Infection*. 2019;47(3):377–385. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1229-y>.
- Yang M., Chen H., Zhang Y., Du Y., Xu Y., Jiang P., Xu Z. Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Inhal Toxicol*. 2017;29(5):219–226. <https://doi.org/10.1080/08958378.2017.1346006>.
- Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD002991. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- Contoli M., Pauletti A., Rossi M.R., Spanevellj A., Casolari P., Marcellina A. et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700451. <https://doi.org/10.1183/13993003.00451-2017>.
- Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K. et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155–168. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
- Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujike M., Kamitani W. et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020.03.11.987016. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
- Jeon S., Ko M., Lee J., Choi I., Byun S.Y., Park S. et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e00819–20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>.
- Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A. et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor, ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203–206. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>.
- Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):83–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>.
- Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790–798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>.
- Mahdavinia M., Foster K.J., Jauregui E., Andy-Nweye A.B., Khan S. et al. Asthma prolongs intubation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2388–2391. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.006>.
- Caminati M., Vultaggio A., Matucci A., Vianello A., Vivarelli E., Crisafulli E. Asthma in a large COVID-19 cohort: Prevalence, features, and determinants of COVID-19 disease severity. *Respir Med*. 2021;176(10):6261. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106261>.
- Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E., Coleman C.I., White C.M., Lazarus S.C. et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as

- controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485–1496. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2769>.
32. Rogliani P, Ritondo B.L., Ora J., Cazzola M., Calzetta L. SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000625. <https://doi.org/10.1183/13993003.00625-2020>.
 33. Beasley R., Harrison T., Peterson S., Gustafson P., Hamblin A., Bengtsson T., Fageras M. Evaluation of Budesonide-Formoterol for Maintenance and Reliever Therapy Among Patients With Poorly Controlled Asthma. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(3):e220615. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0615>.
 34. Bush A. Severe and Difficult Asthma: Diagnosis and Management-Challenges for a Low-Resource Environment. *Indian J Pediatr*. 2022;89(2):156–162. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03952-w>.
 35. Hodder R. The paradox of adult asthma control: "Who's in control anyway?" *Can Respir J*. 2007;14(4):229–234. <https://doi.org/10.1155/2007/975134>.
 36. Molimard M., Raheison C., Lignot M., Depont F., Abouelfath A., Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med*. 2003;16(3):249–254. <https://doi.org/10.1089/089426803769017613>.
 37. Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C., Voshhaar T., Corbetta L., Broeders M. et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008;102(4):593–604. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.11.003>.
 38. Dudvarski Ilic A., Zugic V., Zvezdin B., Kopitovic I., Cekerevac I., Cupurdija V. et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;(11):2509–2517. <https://doi.org/10.2147/COPD.S114576>.
 39. Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма и аллергия*. 2018;(2):21–28. Режим доступа: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=2&issueid=442>.
 40. Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю. К лечению бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких: идем вперед с проверенными молекулами. *Лечебное дело*. 2020;(2):59–64. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12212>.
 41. Emeryk A., Pirożyński M., Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers – between the doctor and the patient. *Adv Respir Med*. 2018;86(1):44–52. <https://doi.org/10.5603/ARM.2017.0061>.

Информация об авторах:

Белоцерковская Юлия Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; belo-yuliya@yandex.ru

Романовских Анна Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Смирнов Игорь Павлович, ассистент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Information about the authors:

Yulia G. Belotserkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; belo-yuliya@yandex.ru

Anna G. Romanovskikh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Igor P. Smirnov, Assistant of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении

А.А. Минаков✉, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>, minakom@mail.ru

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

М.А. Харитонов, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Г.Г. Загородников, gen73zag@mail.ru

Н.И. Волошин, <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>, nikitavoloshin1990@gmail.com

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

Резюме

Введение. В последнее десятилетие появились противоречивые сведения, что наличие ожирения у пациентов при некоторых заболеваниях не только не ухудшает, но даже улучшает их прогноз, что получило название «парадокс ожирения». Остается неясной роль повышенного индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с коронавирусной пневмонией (COVID-19).

Цель – изучить особенности течения вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от ИМТ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 451 мужчины молодого и среднего возраста, прошедшего стационарное лечение по поводу пневмонии COVID-19. Пациенты были рандомизированы по ИМТ в три группы: нормального (гНП), избыточного питания (гИП) и ожирения (гО). Оценивались клинико-лабораторные параметры с применением статистического анализа.

Результаты и обсуждение. У пациентов гО возбудитель пневмонии обнаруживался в 91,9% случаев, в отличие от гНП (65,75%). В начале госпитализации пациенты гО значительно отличались от гНП по скорости оседания эритроцитов (17 против 9 мм/ч), уровню С-реактивного белка (18,3 против 7,2 мг/л), D-димера (304 против 230 нг/мл), гликемии (6,2 против 5,2 ммоль/л), лимфоцитов ($1,3$ против $1,5 \times 10^9/\text{л}$). В динамике у пациентов в гО в сравнении с гНП наблюдался больший уровень тромбоцитов (307 против $233 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов ($10,4$ против $7,1 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов ($6,3$ против $3,7 \times 10^9/\text{л}$), моноцитов ($0,8$ против $0,6 \times 10^9/\text{л}$) и меньшее количество лимфоцитов ($1,4$ против $2,0 \times 10^9/\text{л}$). Выявлено, что лимфоцитарный индекс и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов в динамике значимо повышаются в гНП (с 0,5 до 0,7 и с 3,5 до 4,5 соответственно), в гИП значимо повышается только лимфоцитарный индекс (с 0,4 до 0,5), в гО они не изменяются (с 0,4 до 0,5 и с 3,0 до 2,7 соответственно). Наибольшую потребность в респираторной поддержке имела гО (21,1%), в сравнении с гНП (6,0%).

Выводы. Объем жировой ткани в организме оказывает влияние на течение пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, индекс массы тела, ожирение, интегральные лейкоцитарные индексы

Для цитирования: Минаков А.А., Салухов В.В., Харитонов М.А., Загородников Г.Г., Волошин Н.И. Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении. *Медицинский совет.* 2022;16(18):131–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-131-140>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some features of the course of viral pneumonia in obesity

Alexey A. Minakov✉, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>, minakom@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Gennady G. Zagorodnikov, gen73zag@mail.ru

Nikita I. Voloshin, <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>, nikitavoloshin1990@gmail.com

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

Abstract

Introduction. In the last decade, conflicting data has appeared that the presence of obesity in patients with several diseases not only does not worsen, but even improves their prognosis, which is called the “obesity paradox”. The role of elevated body mass index in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19) remains unclear.

Aim. To study the features of the course of pneumonia in young and middle-aged men depending on the body mass index.

Materials and methods. A retrospective analysis has investigated and it included 451 young and middle-aged men who underwent inpatient treatment for COVID-19 pneumonia. Patients were randomized according to body mass index into groups: normal nutrition (N), overnutrition (On), obesity (Ob). Clinical and laboratory parameters were assessed using statistical analysis.

Results and discussion. In patients with obesity, the causative agent of pneumonia was detected in 91.9% of cases, in contrast to group N (65.75%). At the onset of pneumonia, group Ob differed significantly from group N in terms of erythrocyte sedimentation rate (17 versus 9 mm/h), C-reactive protein (18.3 versus 7.2 mg/l), D-dimer (304 versus 230 ng/ml), glycemia (6.2 versus 5.2 mmol/l),

lymphocytes $9 (1.3 \text{ versus } 1.5 \times 10^9/\text{l})$. In the dynamics in the group Ob, in comparison with the group N, there is a higher level of platelets ($307 \text{ versus } 1 \times 10^9/\text{l}$), neutrophils ($6.3 \text{ versus } 3.7 \times 10^9/\text{l}$), monocytes ($0.8 \text{ versus } 0.6 \times 10^9/\text{l}$) and a smaller number of lymphocytes ($1.4 \text{ versus } 2.0 \times 10^9/\text{l}$). It was revealed that the lymphocytic index and the index of the ratio of lymphocytes to monocytes in dynamics significantly increase in group N (from 0.5 to 0.7 and from 3.5 to 4.5, respectively), in group On only the lymphocyte index significantly increases (from 0.4 to 0.5), in the obesity group they do not change (from 0.4 to 0.5 and 3 from 0 to 2.7, respectively). The greatest need for respiratory support had group Ob (21.1%) in comparison with GNP (6.0%).

Conclusions. The level of adipose tissue in the body has a direct impact on the course of pneumonia.

Keywords: pneumonia, body mass index, obesity, integral leukocyte indices

For citation: Minakov A.A., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Zagorodnikov G.G., Voloshin N.I. Some features of the course of viral pneumonia in obesity. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(18):131–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-131-140>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения фундаментальной и практической медицины, летальность от пневмоний в человеческой популяции остается очень высокой. Особенно остро данная проблема дала о себе знать в первой четверти XXI в., когда в 2020 г. был обнаружен очередной пневмотропный вирус из семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. В период с 2020 по 2022 г. пандемия COVID-19 позволила медицинскому сообществу накопить беспрецедентно обширный опыт курации пациентов с вирусной пневмонией с чрезвычайно тщательной проработкой вопросов диагностики и лечения. Это обусловлено настороженностью населения в условиях пандемии, которая приводила к максимально раннему обращению за медицинской помощью, а массово проводимые высокотехнологичные диагностические исследования (компьютерная томография легких) позволили верифицировать минимальные паттерны уплотнения легочной ткани, которые еще не визуализировались при рентгенографии [1].

Ожирение, которое еще в 1997 г. было определено экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как глобальная неинфекционная эпидемия, вносит серьезный негативный вклад в социально-демографические показатели и нашей страны. При этом нередко значение ожирения преуменьшается, и оно рассматривается лишь как фактор риска ряда хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания. В то же время, как показала пандемия COVID-19, реальная клиническая практика демонстрирует, что ожирение – это болезнь, оказывающая серьезное влияние не только на возникновение и течение хронических заболеваний, но и на клинические исходы некоторых нозологий. В настоящее время появляется все больше публикаций о том, что пневмония на фоне ожирения ассоциирована с более неблагоприятным течением и исходами. В значительной степени остается неясным, каким образом избыток жировой ткани изменяет иммунный ответ, как трансформирует клинико-лабораторные показатели [2]. Именно это актуализирует необходимость исследований, посвященных оценке течения пневмонии при ожирении.

Цель работы – изучить особенности течения вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Задачи исследования:

- 1) провести анализ частоты обнаружения возбудителя вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от ИМТ;
- 2) установить клинико-лабораторные особенности течения вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование включены мужчины ($n = 451$) молодого и среднего возраста ($38,6 \pm 12,5$ года) с диагностированной вирусной пневмонией, получавшие лечение в клиниках Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА) в период с 30 апреля 2020 по 27 декабря 2021 г. Все пациенты были рандомизированы по ИМТ на три группы: нормального питания (ГНП) с ИМТ $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, избыточного питания (ГИП) с ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирения (ГО) с ИМТ $30,0 \text{ кг/м}^2$ и более.

С учетом ретроспективного характера исследования проверка протокола этическим комитетом не потребовалась, получено добровольное информированное согласие пациентов на использование обезличенных данных в научных целях. В формировании базы данных использовались параметры, полученные из регистра ВМедА [3].

Критерии включения:

- мужской пол;
- возраст (молодой и средний) в соответствии с классификацией ВОЗ¹;
- подтвержденная пневмония в соответствии с диагностическими критериями [4].

Критерии исключения:

- применение лекарственных препаратов для лечения ожирения;
- наличие в анамнезе бариатрических вмешательств;
- отсутствие частей тела (верхних и (или) нижних конечностей).

¹ Классификация по возрастам, установленная ВОЗ. Режим доступа: <https://glavkniga.ru/forum/topic/6904>.

Все пациенты, находившиеся в клиниках ВМедА, получали терапию в соответствии со стандартами лечения. При анализе результатов в группах оценивались следующие параметры:

- срок госпитализации;
- частота обнаружения возбудителя;
- потребность в оксигенотерапии;
- потребность в интенсивной терапии;
- потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- летальность.

Оцениваемые лабораторные параметры:

- тромбоциты (PLT);
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- лейкоциты (WBC);
- нейтрофилы (NEU);
- лимфоциты (LYM);
- моноциты (MXD);
- глюкоза;
- С-реактивный белок (СРБ);
- фибриноген;
- прокальцитонин (ПКТ);
- D-димер.

Дополнительно в каждой группе проанализированы расчетные гематологические индексы. Лимфоцитарный индекс (ЛИ) рассчитывался по формуле (1):

$$ЛИ = LYM / NEU. \quad (1)$$

Индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ) рассчитывался по формуле (2):

$$ИСЛМ = LYM / MXD. \quad (2)$$

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Исследуемые параметры были занесены в сформированную электронную базу данных Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Степень достоверности полученных результатов оценивалась посредством статистического анализа данных. Количественные и номинальные параметры изучались с помощью методов описательной статистики, в дальнейшем применялись методы количественного и качественного анализа, а также проводился анализ зависимостей. Для статистической обработки использовались программы Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Нормальность данных проверялась при помощи

критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1-й и 3-й квартили) – Ме $[Q_1; Q_3]$. Качественные признаки представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины.

Для сравнения независимых переменных между несколькими группами применялся тест Краскела – Уоллиса, для сравнения параметров двух независимых групп использовали U-критерий Манна – Уитни, для сравнения зависимых переменных использовали критерий Уилкоксона. Значения результатов в таблицах и рисунках округлены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов рентгенологическими методами исследования диагностировано локальное снижение воздушности легочной ткани, что в совокупности с характерной клинической картиной (гипертермия, кашель, ослабление везикулярного дыхания, хрипы) позволяло верифицировать пневмонию. Общая сравнительная характеристика групп исследования представлена в *табл. 1*.

Важно отметить, что частота обнаружения возбудителя пневмонии (вирус SARS-CoV-2) имела достоверное межгрупповое различие и была максимальной в гО. Потребность в кислородотерапии возрастала в зависимости от ИМТ и составила максимальные значения в гО. На фоне этого потребность в ИВЛ у пациентов в гО значительно превышала таковую в гНП. Примечательно, что потребность в ИВЛ в основном прямо соотносилась с летальностью. Срок госпитализации в группах был одинаковым, что говорит о соблюдении общих регламентированных стандартов лечения.

Температура тела пациентов при поступлении на стационарное лечение в гНП составила 37,2 °C [36,7; 37,8] и имела отличие от гИП – 37,5 °C [37,0; 38,1] и гО – 37,6 °C [37,0; 38,3], где она характеризовалась более высокими значениями ($p < 0,05$).

Анализируя показатели лабораторного анализа крови в гНП в начале заболевания, отмечено, что ряд исследуемых параметров имеют достоверные различия. Так, в этой группе к 5-м суткам лечения значительно увеличился уровень

● **Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп
● **Table 1.** Characteristics of the investigated groups

Характеристика	гНП (n = 134)	гИП (n = 194)	гО (n = 123)	Значимость, p
ИМТ, Ме $[Q_1; Q_3]$, кг/м ²	23,1 [21,3; 24,1]	27,2 [26,2; 28,3]	32,3 [31,2; 35,0]	–
Срок госпитализации, Ме $[Q_1; Q_3]$, койко-дни	13 [9; 16]	13 [9; 17]	13 [10; 18]	0,30
Обнаружение возбудителя, % (n)	65,7% (88)	87,1% (169)*	91,9% (113)*	0,00001
Потребность в оксигенотерапии, % (n)	6,0% (8)	16,0% (31)*	21,1% (26)*	0,0018
Потребность в интенсивной терапии, % (n)	2,2% (3)	3,1% (6)	7,3% (9)	0,08
Потребность в ИВЛ, % (n)	0% (–)	1,0% (2)	4,0% (5)*	0,02
Летальность, % (n)	0% (–)	1,0% (2)	3,3% (4)	0,07

Примечание. гНП – группа нормального питания; гИП – группа избыточного питания; гО – группа ожирения; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИМТ – индекс массы тела.

* Имеется значимое статистическое различие с группой нормального питания.

LYM и PLT и к 10-м – WBC (табл. 2). Уровень СРБ достоверно снижался к 10-м суткам, опережая СОЭ, который нормализовался только к 15-м суткам. Хотя исходно содержание фибриногена не имело сверхвысоких значений, в динамике он также значимо снизился. Стоит отметить, что уровни NEU, MXD, глюкозы, ПКТ и D-димера в гНП не характеризовались значимыми изменениями, оставаясь стабильными в процессе лечения.

Особенности исследуемых параметров в динамике мы наблюдаем в группах пациентов с повышенным содержанием жировой ткани. В гИП (табл. 3) уже к 5-м суткам лечения достоверно увеличивался уровень WBC, помимо LYM и PLT, наблюдалось повышение уровня MXD, к 10-м происходило значимое повышение NEU. Уровень СРБ в начале заболевания имеет большее значение в сравнении с гНП и достоверно снижается к 5-м суткам лечения, при этом СОЭ в гИП остается на неизменном уровне. Помимо фибриногена, который в динамике снижается до нормальных значений, в гИП отмечено существенное снижение уровня ПКТ, который исходно имеет статистически значимо большие значения в сравнении с гНП. Немаловажным результатом стоит отметить гликемию у пациентов с коронавирусной пневмонией и различным уровнем ИМТ. Глюкоза крови в дебюте пневмонии имеет значимую связь с ИМТ и в гИП достоверно снижается относительно первоначальных значений только к 15-м суткам лечения. Подобно гНП уровень

D-димера в гИП не характеризовался значимыми изменениями в процессе лечения, однако в гИП он отличался большими значениями в начале госпитализации.

В гО (табл. 4) к 5-м суткам лечения достоверно увеличивался уровень WBC, LYM, PLT, MXD и NEU. Важно указать, что в начале болезни уровень LYM в гО и гИП был значимо ниже, чем в гНП (табл. 2–4). Уровень СРБ в гО достоверно снижался к 5-м суткам лечения, однако нормальных референсных значений достигал только к 10-м суткам госпитализации. В гО, также как и в гИП, наблюдалось достоверное снижение уровня ПКТ, который при госпитализации имел статистически значимо более высокие показатели в сравнении с гНП. Подобно гИП отмечено достоверное снижение глюкозы крови относительно первоначальных значений в процессе лечения пневмонии. Уровень D-димера в гО в начале болезни имеет значимо больший уровень, в сравнении с гНП, а в исходе госпитализации характеризуется некоторым повышением независимо от исходов болезни.

Интересны результаты анализа динамики лабораторных показателей при межгрупповом сравнении (рис. 1–3). Уровень тромбоцитов в начале коронавирусной пневмонии во всех группах характеризовался низконормальными значениями, что с учетом нарастания их содержания в процессе лечения следует интерпретировать как относительную тромбоцитопению (рис. 1А). Наиболее высокий темп восстановления PLT отмечен в гО – к 5-м суткам

● **Таблица 2.** Динамика параметров в группе нормального питания, Ме [Q_1 ; Q_3]

● **Table 2.** Dynamics of parameters in group with patients with normal nutrition, Me [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Время наблюдения			
	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
RBC, $\times 10^{12}/л$	5,0 [4,7; 5,2]	4,9 [4,6; 5,2]	5,0 [4,6; 5,2]	4,9 [4,7; 5,3]*
HGB, г/л	148 [142; 154]	147 [138; 152]	147 [140; 155]	148 [137; 152]
PLT, $\times 10^9/л$	191 [150; 232]	233 [188; 277]*	258 [210; 298]***	263 [205 328]*
СОЭ, мм/ч	9 [4; 19]	12 [5; 20]	9 [5; 17]	7 [6; 17]*
WBC, $\times 10^9/л$	5,1 [4,2; 6,8]	7,7 [5,7; 9,6]	7,1 [5,2; 8,6]*	6,4 [5,7; 7,8]*
NEU, $\times 10^9/л$	3,3 [2,1; 4,4]	3,2 [2,5; 4,7]	3,7 [2,5; 5,1]	3,1 [2,4; 3,5]
LYM, $\times 10^9/л$	1,5 [1,1; 1,9]	2,0 [1,4; 2,7]*	2,1 [1,5; 2,8]*	2,2 [1,8; 2,7]*
MXD, $\times 10^9/л$	0,5 [0,3; 0,6]	0,6 [0,4; 0,8]	0,6 [0,4; 0,8]	0,5 [0,4; 0,8]
ЛИ	0,5 [0,3; 0,9]	0,7 [0,4; 0,9]*	0,6 [0,4; 0,8]	0,7 [0,6; 1,0]
ИСЛМ	3,5 [2,0; 4,8]	3,8 [2,6; 4,8]	3,6 [2,5; 4,4]	4,5 [3,1; 6,0]*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,2]	4,7 [4,0; 5,8]	4,6 [4,2; 5,1]	4,6 [4,1; 5,0]
СРБ, мг/л	7,2 [1,9; 37,5]	6,3 [1,3; 8,7]	1,9 [1,1; 8,0]*	3,1 [0,8; 5,1]
	При поступлении		В динамике	
Фибриноген, г/л	4,1 [3,3; 5,5]		3,9 [3,0; 4,5]*	
ПКТ, нг/мл	0,06 [0,03; 0,10]		0,05 [0,02; 0,14]	
D-димер, нг/мл	230 [184; 329]		264 [247; 619]	

Примечание. RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; PLT – тромбоциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; WBC – лейкоциты; NEU – нейтрофилы; LYM – лимфоциты; MXD – моноциты; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин.

* Значимая разница ($p < 0,05$) зависимых переменных в сравнении с 1-ми сутками (при поступлении). ** Значимая разница ($p < 0,05$) в сравнении с предыдущим результатом.

- **Таблица 3.** Динамика параметров в группе избыточного питания, Ме [Q_1 ; Q_3]
 ● **Table 3.** Dynamics of parameters in group with patients with overnutrition, Me [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Время наблюдения			
	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,8 [4,6; 5,2]	4,8 [4,6; 5,1]	4,7 [4,4; 5,1]	4,9 [4,5; 5,1]*
HGB, г/л	149 [141; 156]	145 [138; 155]	147 [137; 156]	143 [139; 152]*
PLT, $\times 10^9/л$	175 [145; 214]	273 [215; 354]*	262 [222; 329]*	280 [223; 320]*
СОЭ, мм/ч	15 [8; 24]	15 [10; 23]	16 [9; 25]	16 [8; 22]
WBC, $\times 10^9/л$	4,9 [3,8; 6,5]	7,9 [6,1; 10,9]*	7,3 [5,7; 9,6]*	8,2 [5,9; 9,5]*
NEU, $\times 10^9/л$	3,1 [2,2; 4,3]	3,8 [3,0; 5,5]	4,3 [2,6; 5,1]*	4,3 [2,8; 5,6]*
LYM, $\times 10^9/л$	1,2 [0,9; 1,6]	2,0 [1,2; 2,4]*	2,0 [1,4; 2,8]*	2,2 [1,6; 2,4]*
MXD, $\times 10^9/л$	0,5 [0,3; 0,6]	0,6 [0,4; 0,9]*	0,6 [0,5; 0,8]*	0,6 [0,5; 0,8]*
ЛИ	0,4 [0,2; 0,6]	0,5 [0,4; 0,8]*	0,6 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]
ИСЛМ	2,8 [1,8; 4,0]	2,8 [1,8; 4,0]	3,2 [2,2; 4,4]	3,3 [2,4; 4,5]
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,9; 6,2]	5,2 [4,7; 6,1]	5,2 [4,5; 5,8]	4,6 [4,3; 5,0]*
СРБ, мг/л	18,7 [5,7; 44,6]	4,9 [1,6; 12,8]*	2,9 [1,4; 6,8]**	2,3 [1,2; 5,6]*
	При поступлении		В динамике	
Фибриноген, г/л	4,5 [3,5; 5,7]		3,8 [3,2; 5,0]*	
ПКТ, нг/мл	0,06 [0,04; 0,09]		0,05 [0,04; 0,07]*	
D-димер, нг/мл	276 [218; 381]		293 [222; 420]	

Примечание. RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; PLT – тромбоциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; WBC – лейкоциты; NEU – нейтрофилы; LYM – лимфоциты; MXD – моноциты; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин.

* Значимая разница ($p < 0,05$) зависимых переменных в сравнении с 1-ми сутками (при поступлении). ** Значимая разница ($p < 0,05$) в сравнении с предыдущим результатом.

- **Таблица 4.** Динамика параметров в группе ожирения, Ме [Q_1 ; Q_3]
 ● **Table 4.** Dynamics of parameters in group with patients with obesity, Me [Q_1 ; Q_3]

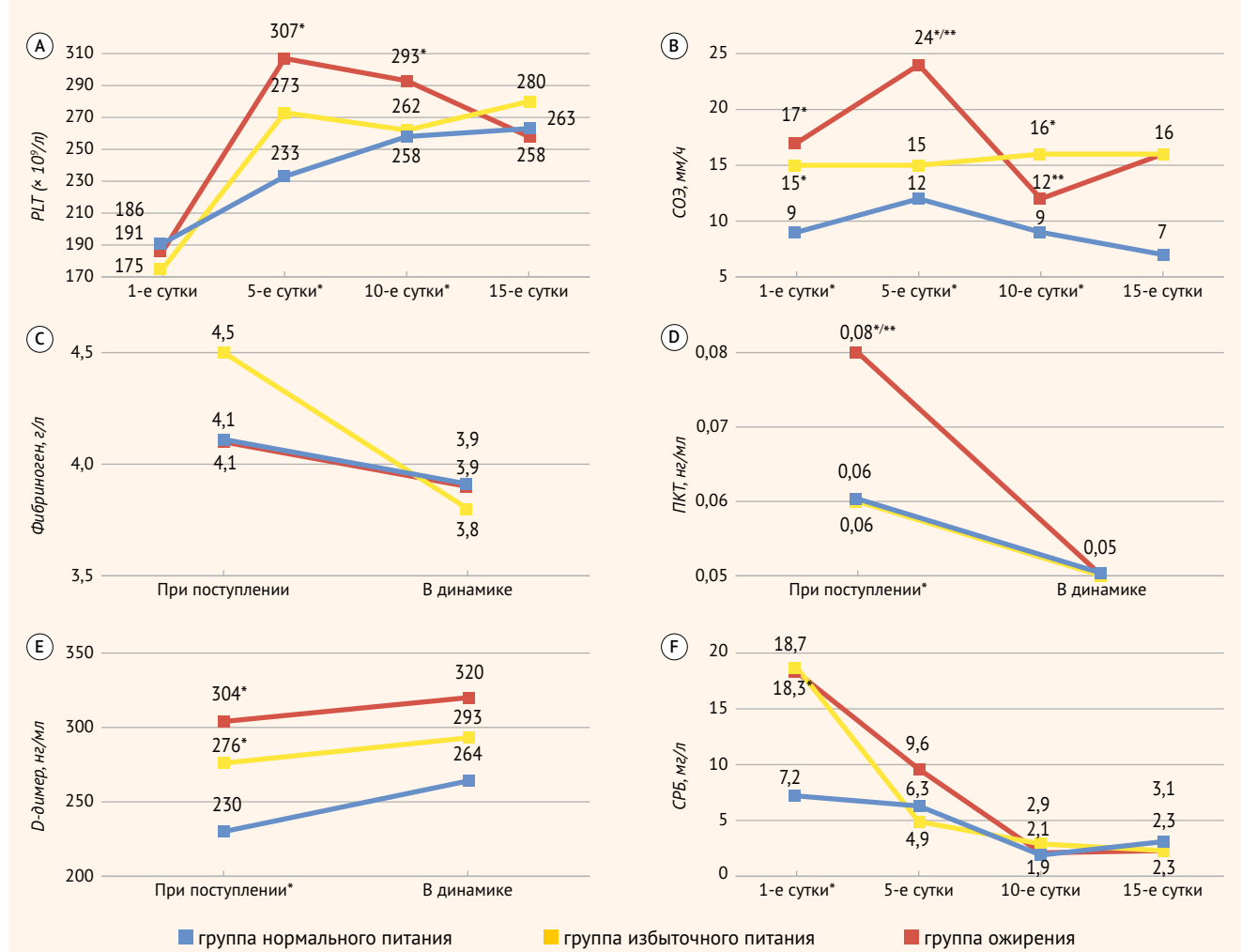
Параметр	Время наблюдения			
	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
RBC, $\times 10^{12}/л$	5,0 [4,7; 5,2]	4,9 [4,7; 5,1]	5,1 [4,8; 5,3]	4,8 [4,6; 5,3]*
HGB, г/л	151 [143; 158]	148 [142; 155]	154 [145; 160]	148 [141; 155]
PLT, $\times 10^9/л$	186 [153; 227]	307 [249; 378]*	293 [243; 361]*	258 [189; 307]*
СОЭ, мм/ч	17 [10; 27]	24 [17; 32]	12 [7; 18]**	16 [7; 22]
WBC, $\times 10^9/л$	5,6 [4,4; 7,0]	10,1 [8,3; 14,0]*	10,4 [6,9; 15,7]*	8,8 [6,5; 10,9]*
NEU, $\times 10^9/л$	3,4 [2,5; 5,0]	5,8 [3,7; 7,4]*	6,3 [3,6; 10,5]*	4,7 [3,6; 6,8]
LYM, $\times 10^9/л$	1,3 [0,9; 1,7]	1,4 [1,0; 2,4]*	1,9 [1,3; 2,5]**	1,7 [1,4; 2,5]*
MXD, $\times 10^9/л$	0,5 [0,3; 0,6]	0,7 [0,4; 1,1]*	0,8 [0,5; 1,0]*	0,6 [0,4; 0,8]**
ЛИ	0,4 [0,2; 0,6]	0,3 [0,2; 0,6]	0,3 [0,2; 0,6]	0,5 [0,3; 0,7]
ИСЛМ	3,0 [2,1; 3,8]	2,2 [1,5; 4,6]	2,6 [1,6; 3,5]	2,7 [2,0; 4,5]
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,3; 7,8]	6,1 [4,5; 8,0]	4,8 [4,1; 5,7]*	5,7 [4,5; 6,8]*
СРБ, мг/л	18,3 [7,5; 45,4]	9,6 [3,2; 22,4]*	2,1 [1,0; 4,8]**	2,3 [1,2; 5,4]*
	При поступлении		В динамике	
Фибриноген, г/л	4,1 [3,4; 5,2]		3,9 [2,9; 5,2]*	
ПКТ, нг/мл	0,08 [0,05; 0,12]		0,05 [0,03; 0,09]*	
D-димер, нг/мл	304 [234; 426]		320 [240; 534]	

Примечание. RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; PLT – тромбоциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; WBC – лейкоциты; NEU – нейтрофилы; LYM – лимфоциты; MXD – моноциты; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин.

* Значимая разница ($p < 0,05$) зависимых переменных в сравнении с 1-ми сутками (при поступлении). ** Значимая разница ($p < 0,05$) в сравнении с предыдущим результатом.

● **Рисунок 1.** Сравнительные результаты лабораторных показателей тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов и острофазовых маркеров

● **Figure 1.** Comparative results of laboratory parameters of platelets, erythrocyte sedimentation rate and acute phase markers



А – тромбоциты; В – скорость оседания эритроцитов; С – фибриноген; Д – прокальцитонин; Е – D-димер; Ф – С-реактивный белок.

* Достоверное различие с группой нормального питания. ** Достоверное различие с группой избыточного питания.

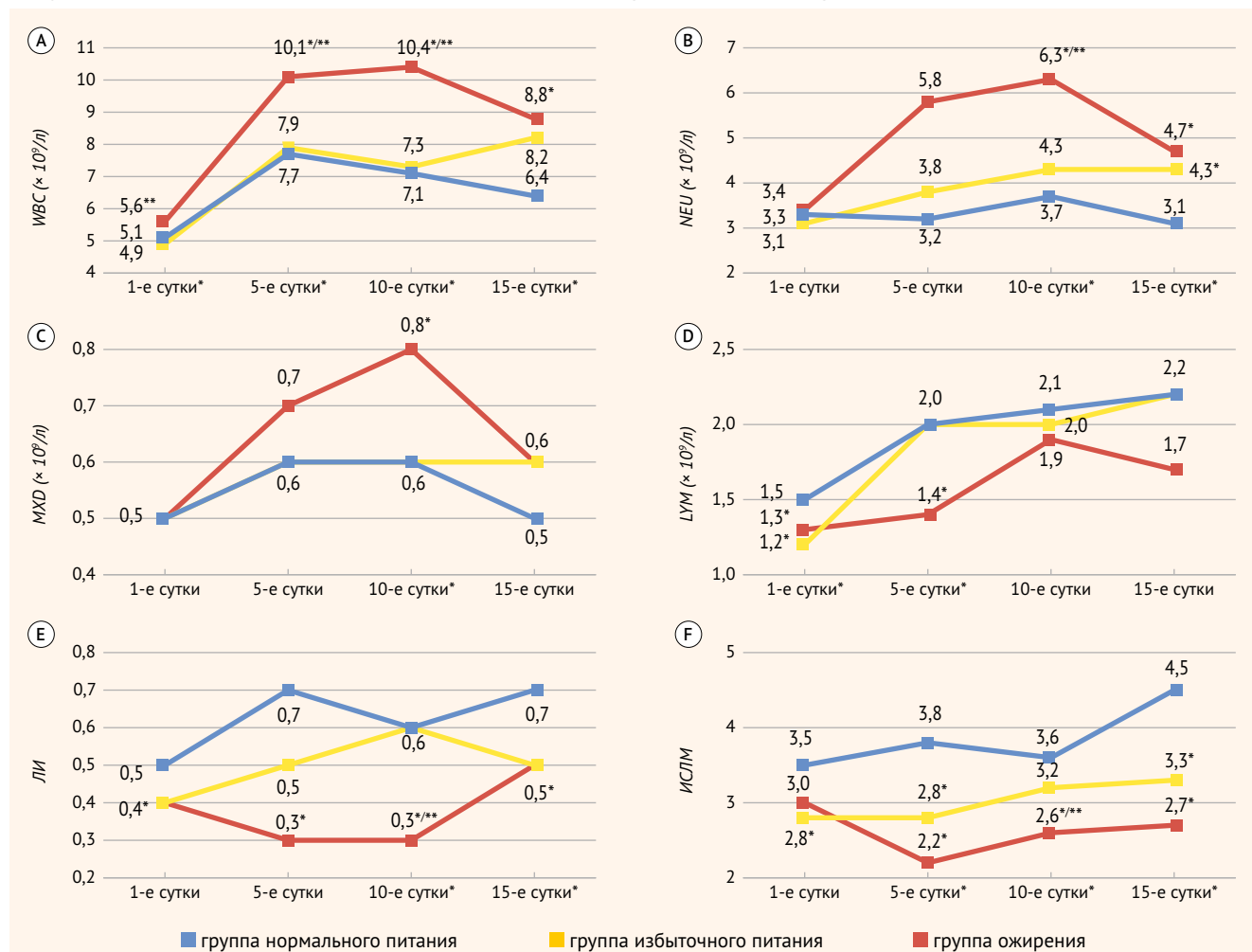
с достижением значимой разницы с ГНП. СОЭ в ГО и ГИП в 1-е сутки лечения имеет большее значение в сравнении с ГНП (рис. 1В). На 5-е сутки болезни СОЭ достигает максимальных значений в ГО, значимо отличаясь как от ГНП, так и от ГИП. В последующем к 15-м суткам наблюдается закономерное снижение данного показателя только в ГНП, при этом в ГИП и ГО данный параметр, несмотря на выздоровление, остается практически неизменным.

При оценке уровня острофазовых маркеров выявлен целый ряд определенных особенностей в зависимости от ИМТ (рис. 1С–1Ф). Уровень фибриногена максимален в начале госпитализации в ГИП (рис. 1С), однако достоверной межгрупповой разницы выявить не удалось, зато во всех группах отмечено достоверное снижение фибриногена относительно исходного показателя (табл. 2–4). ПКТ в начале заболевания был достоверно выше в ГО, снизившись до нормальных значений в процессе лечения (рис. 1Д). Интересно, что выявлена прямая зависимость уровня D-димера от ИМТ пациента с пневмонией (рис. 1Е). Так, при поступлении данный показатель был значимо выше в ГО и ГИП в сравнении с ГНП, и эта тен-

денция сохранялась в изучаемых группах до выздоровления. Уровень СРБ в ГИП и ГО также имел достоверно большие значения в сравнении с ГНП (рис. 1Ф), но уже к 5-м суткам лечения значимо снизился и к 10-м не отличался во всех группах (табл. 2–4).

Значительный интерес представляют результаты анализа лейкограммы (рис. 2А–2Д). Уровень WBC (рис. 2А) в ГО изначально имеет более высокие значения относительно ГНП и ГИП. Но наибольший лейкоцитоз, несмотря на лечение, проявляется в ГО уже к 5-м суткам, достигая своего пика к 10-м суткам и характеризуясь значимо более высокими значениями по сравнению с ГНП вплоть до выздоровления. Аналогичная картина выявлена и в динамике NEU и MXD (рис. 2В, 2С). Несколько отличным изменением показателя в процессе госпитализации характеризовались LYM (рис. 2Д), которые, как и PLT, исходно находились в диапазоне относительной лимфопении, наиболее выраженной в ГО и ГИП. Но если содержание LYM в ГИП и ГНП к 5-м суткам лечения значимо повысилось, то в ГО уровень LYM не имеет такого активного нарастания, продолжая сохраняться ниже уровня ГИП и ГНП.

● **Рисунок 2.** Сравнительные результаты лабораторных показателей лейкограммы и гематологических индексов
 ● **Figure 2.** Comparative results of laboratory indicators of leukogram and hematological indices

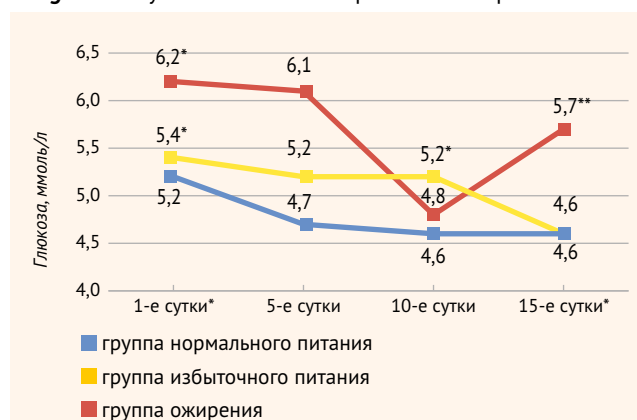


А – лейкоциты; В – нейтрофилы; С – моноциты; Д – лимфоциты; Е – лимфоцитарный индекс; Ф – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам.
 * Достоверное различие с группой нормального питания. ** Достоверное различие с группой избыточного питания.

Показателями, косвенно характеризующими течение коронавирусной пневмонии в зависимости от ИМТ, являются гематологические индексы (рис. 2Е, 2Ф). Так, ЛИ в начале заболевания достоверно меньше в гИП и гО по сравнению с гНП (рис. 2Е). Однако уже к 5-м суткам пребывания в стационаре в гИП наблюдается его повышение, в отличие от гО, где ЛИ весь период наблюдения остается сниженным, достигая значимой разницы с гИП к 10-м суткам. Второй индекс, учитываемый в нашем исследовании, – ИСЛМ – также продемонстрировал зависимость от ИМТ (рис. 2Ф). В начале болезни данный индекс был заметно ниже в гИП и отчасти в гО, и, в отличие от гНП, он практически не повышался к концу лечения.

Еще одним важным результатом исследования является анализ динамики гликемии у пациентов с коронавирусной пневмонией (рис. 3). Все группы в начале пневмонии характеризовались относительной гипергликемией, при этом выявлена отчетливая связь уровня гликемии с ИМТ: максимальные значения в гО, промежуточные значения в гИП, минимальными значениями гликемии характеризуются пациенты из гНП. Значения гликемии в гО характеризовались показателями, свойственными

● **Рисунок 3.** Результаты гликемии у пациентов с пневмонией
 ● **Figure 3.** Glycemic outcomes in patients with pneumonia



* Достоверное различие с группой нормального питания. ** Достоверное различие с группой избыточного питания.

для стрессовой гипергликемии. В гИП и гНП наблюдается постепенное снижение глюкозы крови к 15-м суткам, в то время как в гО наблюдается резкое снижение уровня гликемии к 10-м суткам, вероятно, связанное с коррекцией лечения и назначением сахароснижающих препаратов.

Однако уже к 15-м суткам заболевания гликемия в ГО вновь имеет достоверно более высокие значения по сравнению с ГИП и ГНП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уже давно известно, что ожирение оказывает влияние на функциональное состояние легких [5]. Однако по результатам представленного ретроспективного когортного исследования у пациентов (n = 451) с коронавирусной пневмонией выявлены статистически значимые отличия клинико-лабораторных показателей в зависимости от ИМТ. В частности, избыточная масса тела и статистически значимое ожирение оказались ассоциированы с большей потребностью в кислородотерапии, с ИВЛ и более высокой летальностью.

У пациентов с ожирением этиологический вирусный агент определялся чаще, чем у пациентов с избыточной массой тела и намного чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ. Вероятно, избыток массы тела и ожирение у пациентов с коронавирусной пневмонией определяет более длительную персистенцию, а значит, и более частую верификацию возбудителя. Продолжительность персистенции возбудителя, по-видимому, может оказывать влияние на клиническое течение заболевания, что в отсутствие эффективных таргетных противовирусных препаратов необходимо учитывать [6]. Сегодня существует немало работ, доказавших, что термогенез зависит от объема висцерального жира [7]. Особенно отчетливо нарушение терморегуляции наблюдается при возникновении острых заболеваний (пневмонии), и зачастую в практической медицине гипертермия ошибочно трактуется как симптом утяжеления основного заболевания без учета фактора ожирения. При этом иммуновоспалительный синдром при остром заболевании в условиях сопутствующего ожирения с течением времени будет более выраженным и длительным. Именно поэтому в нашем исследовании такие параметры, как NEU, MXD, PLT и фибриноген, не имеют значимой разницы в зависимости от объема жировой ткани, но уже в скором времени наблюдается отчетливая динамика данных показателей, что указывает на фазовое течение пневмонии [8].

Важнейшими переменными, характеризующими взаимосвязь коронавирусной пневмонии и ожирения, явились D-димер и гликемия, которые были достоверно выше в группах с более высоким ИМТ. Коронавирусная пневмония у пациентов с ожирением нередко приводит к развитию стрессовой гипергликемии, которая проявляется уже с первых дней заболевания, а практические попытки ее коррекции – к высокой вариабельности глюкозы, что является самостоятельным патогенетическим фактором осложнений [9]. Гиперкоагуляционный синдром, проявляющийся в повышении уровня D-димера, – весьма известное ныне осложнение COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения [10, 11]. Примечательно, что установлена положительная корреляционная связь между уровнем D-димера и уровнем гликемии

у пациентов с коронавирусными пневмониями, что подчеркивает существующую в условиях ожирения ассоциацию метаболических и иммунных нарушений [12]. В нашем исследовании установлено, что у пациентов с пневмонией на фоне ожирения в течении заболевания наблюдаются не только более высокие значения уровня D-димера, но и значимое повышение уровня тромбоцитов уже к 5-м суткам болезни, что подтверждает более выраженную гиперкоагуляцию у данной категории пациентов.

В настоящее время все чаще проводятся исследования, описывающие использование интегральных гематологических лейкоцитарных индексов для оценки активности воспаления и реактивности организма при различных заболеваниях [13, 14]. Интегральные гематологические показатели крови в целом отражают функциональные изменения иммунной системы и более корректны тем, что учитывают часто разнонаправленные сдвиги содержания различных клеток крови и, таким образом, более точно их характеризуют [15, 16]. Полученные нами результаты лейкоцитарных индексов косвенно показывают связь ИМТ с нарушением иммунных процессов у пациентов с коронавирусной пневмонией. Так, оцениваемые нами индексы ЛИ и ИСЛМ в ГНП повышаются в течение заболевания, что соотносится с благоприятным прогнозом заболевания, в ГИП повышается только ЛИ, а в ГО ни один из оцениваемых нами интегральных индексов достоверно не изменился в течение болезни. Повышенное содержание жировой ткани вместе с гипергликемией является пусковым фактором хронического низкоинтенсивного воспаления, которое по данным многочисленных исследований усугубляет течение острой инфекции [17, 18]. Использование интегральных гематологических индексов, которые характеризуют низкоинтенсивное воспаление, следует применять при выборе терапии у пациентов с пневмонией и ожирением, что может послужить хорошим маркером прогноза течения заболевания и, можно предположить, эффективности лечения коронавирусной пневмонии.

ВЫВОДЫ

У пациентов с повышенным содержанием жировой ткани в ГИП и особенно в ГО отмечена более высокая выявляемость вируса SARS-CoV-2, большая потребность в кислородотерапии, большее количество смертельных исходов. Одновременно с этим пациенты с коронавирусной пневмонией на фоне ожирения характеризуются достоверно более высокими значениями СОЭ, СРБ, ПКТ, D-димера и глюкозы, а повышение этих показателей отражает существенные особенности и большую выраженность иммуновоспалительного, гиперкоагуляционного синдромов и метаболических нарушений в данной когорте пациентов.

Коронавирусная пневмония приводит к развитию стрессовой гипергликемии прежде всего у пациентов с повышенным ИМТ, что может оказывать дополни-

тельное неблагоприятное влияние на течение острого заболевания [12].

Расчет гематологических лейкоцитарных индексов (ЛИ, ИСЛМ) повышает информативность общего анализа крови у пациентов с пневмониями, дает важную дополнительную информацию об интоксикационном синдроме, состоянии иммунного ответа и в случае пациентов с ожирением сопровождается значимым снижением данных индексов.

Таким образом, коронавирусная пневмония – системное заболевание, которое не ограничено поражением только легочной ткани, но является серьезным вызовом для гомеостаза всего организма, при котором ожирение вносит самостоятельный негативный вклад в течение и клинические исходы.



Поступила / Received 08.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2022

Принята в печать / Accepted 25.09.2022

Список литературы / References

1. Эсауленко Е.В., Александрович Ю.С., Бушманова А.Д., Пшениснгов К.В., Новак К.Е., Басина В.В. и др. *Вирусные пневмонии*. СПб.: СПбГПМУ; 2021. 100 с. Режим доступа: https://petrovax.ru/upload/iblock/e2a/Virusnaya-pnevmoniya_4.pdf.
2. Esaulenko E.V., Aleksandrovich Yu.S., Bushmanova A.D., Pshenisnгов K.V., Novak K.E., Basina V.V. et al. *Viral pneumonia*. St Petersburg: St Petersburg State Pediatric Medical University; 2021. 100 p. (In Russ.) Available at: https://petrovax.ru/upload/iblock/e2a/Virusnaya-pnevmoniya_4.pdf.
3. Sattar N., Valabhji J. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19: Summary of the Best Evidence and Implications for Health Care. *Curr Obes Rep*. 2021;10(3):282–289. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00448-8>.
4. Загородников Г.Г., Улюкин И.М., Орлова Е.С., Сечин А.А., Резник В.М., Шуклина А.А. и др. Обоснование задач регистра военнослужащих, инфицированных SARS-CoV-2. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020;22(3):153–158. <https://doi.org/10.17816/brmma50552>.
5. Zagorodnikov G.G., Ulyukin I.M., Orlova E.S., Sechin A.A., Reznik V.M., Shuklina A.A. et al. Justification of the tasks of the register of military personnel, affected by SARS-CoV-2. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(3):153–158. <https://doi.org/10.17816/brmma50552>.
6. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 126 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1.
7. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A. *Community-acquired pneumonia in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 126 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1.
8. Шургин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. *Ожирение*. Л.: Медицина; 1980. 264 с.
9. Shurgin D.Ya., Vyazitskiy P.O., Sidorov K.A. *Obesity*. Leningrad: Meditsina; 1980. 264 p. (In Russ.)
10. Салухов В.В. COVID-19 и ожирение: патофизиологические и клинические аспекты. *Вестник терапевта*. 2021;3(3):4–14. Режим доступа: <https://therapiedu.ru/statyi/COVID-19-i-ozhirenie-patofiziologicheskie-i-klinicheskie-aspekty>.
11. Salukhov V.V. COVID-19 and obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Therapist's Bulletin*. 2021;3(3):4–14. (In Russ.) Available at: <https://therapiedu.ru/statyi/COVID-19-i-ozhirenie-patofiziologicheskie-i-klinicheskie-aspekty>.
12. Елсукова Е.И., Медведев Л.Н. Новый тип термогенных адипоцитов: происхождение, свойства, функции. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016;8(8):97–127. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-8-97-127>.
13. Elskova E.I., Medvedev L.N. A new type of thermogenic adipocytes: origin, properties, functions. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016;8(8):97–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-8-97-127>.
14. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Пасценко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;16(6):60–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.
15. Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Patsenko M.B., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B. et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Meditsinskiy Sovet*. 2021;16(6):60–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.
16. Ильинская Т.А., Кицышин В.П., Салухов В.В. Влияние нарушений регуляции углеводного обмена на циркадную вариабельность гликемии и ее роль в развитии кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2021;28(4):84–89. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.84-89>.
17. Ilyinskaya T.A., Kitsyshin V.P., Salukhov V.V. Influence of impaired regulation of carbohydrate metabolism on circadian glycaemic variability and its role in the development of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmateca*. 2021;28(4):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.84-89>.
18. Бедило Н.В., Воробьева Н.А., Исмаилова Н.В., Вешагина Н.А., Насонов И.Я., Малугин Ю.Ю. Оценка некоторых показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с внебольничной пневмонией. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;59(1):33–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21218233>.
19. Bedilo N.V., Vorobyeva N.A., Ismailova N.V., Veshchagina N.A., Nasonov I.Ya., Malugin Yu.Yu. Evaluation of some indicators of hemostasis and endothelial dysfunction in patients with community-acquired pneumonia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2014;59(1):33–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21218233>.
20. Исмаилов К.И., Давлатов С.Т., Исмаилова М.А. Особенности клинико-гемостатического проявления и корригирующей терапии при пневмонии у детей первого года жизни. *Вестник Авиценны*. 2015;3(3):111–116. Режим доступа: <https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/pdf/2015/2015-3/21.pdf>.
21. Ismoilov K.I., Davlatov S.T., Ismoilova M.A. Features of clinical and hemostatic manifestations and corrective therapy for pneumonia in children of the first year of life. *Avicenna Bulletin*. 2015;3(3):111–116. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/pdf/2015/2015-3/21.pdf>.
22. Кононова А.А., Сурхаева В.А., Минаков А.А., Салухов В.В. Характер нарушений углеводного обмена у пациентов, получавших лечение по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022;41(52):215–221. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48059879>.
23. Kononova A.A., Surkhaeva V.A., Minakov A.A., Salukhov V.V. The nature of carbohydrate metabolism disorders in patients treated for pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(52):215–221. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48059879>.
24. Астафьева Е.А., Толочко Т.А., Мейер А.В. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени тяжести интоксикации опиоидами. *Научный альманах Центрального Черноземья*. 2022;1(3):265–269. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48853917&ysclid=18r6mxldsk523634776>.
25. Astafieva E.A., Tolochko T.A., Meyer A.V. The use of integral hematological indices to assess the severity of opioid intoxication. *Scientific Almanac of the Central Chernozem Region*. 2022;1(3):265–269. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48853917&ysclid=18r6mxldsk523634776>.
26. Барабанов А.Л., Холодковская В.Д. Интегральные гематологические индексы как средство оценки выраженности эндогенной интоксикации при псориазе. *Дерматовенерология. Косметология*. 2015;2(2):41–48. Режим доступа: https://venera.recipe.by/ru/?editions=n2-02-2015-2&group_id=item_0&article_id=line_3.
27. Barabanov A.L., Kholodkovskaya V.D. Integral hematological indices as a mean of estimation of endogenous toxicosis severity in psoriasis patients. *Dermatovenereology. Cosmetology*. 2015;2(2):41–48. (In Russ.) Available at: https://venera.recipe.by/ru/?editions=n2-02-2015-2&group_id=item_0&article_id=line_3.
28. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2009;6(6). Режим доступа: <https://urgent.com.ua/ru/archive/2009/6%2819%29/article-293/obshchiiy-analiz-krovi-vse-li-ego-vozmozhnosti-ischerpany-integralnye-indexy-intoksikatsii-kak-kriterii-ocenki-tyazhesti-techeniya-endo-gennoy-intoksikatsii-ee-oslozhneniy-i-effektivnosti-provodimogo-lecheniya>.
29. Speransky I.I., Samoilenko G.E., Lobacheva M.V. Complete blood count – have all its possibilities been exhausted? Integral indices of intoxication as criteria for assessing the severity of endogenous intoxication, its complications and the effectiveness of the treatment. *Acute and Emergency Conditions in the Practice*. 2009;6(6). (In Russ.) Available at: <https://urgent.com.ua/ru/archive/2009/6%2819%29/article-293/obshchiiy-analiz-krovi-vse-li-ego-vozmozhnosti-ischerpany-integralnye-indexy-intoksikatsii-kak-kriterii-ocenki-tyazhesti-techeniya-endo-gennoy-intoksikatsii-ee-oslozhneniy-i-effektivnosti-provodimogo-lecheniya>.
30. Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н. Интегральные гематологические индексы и иммунологические показатели при острых отравлениях у детей. *Общая реаниматология*. 2013;9(5):24. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>.

- Kovalenko L.A., Sukhodolova G.N. Integral Hematological Indices and Immunological Parameters in Acute Poisoning in Children. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2013;9(5):24. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>.
17. Фурманова О.В., Зак К.П., Попова В.В., Тронько Н.Д. Лейкоцитарный состав и индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от величины избыточной массы тела/ожирения. *Международный эндокринологический журнал*. 2020;16(7):526–533. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006>.
- Furmanova O.V., Zak K.P., Popova V.V., Tronko N.D. Blood leukocyte composition and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the degree of overweight/obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(7):526–533. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006>.
18. Багненко С.Ф., Крюков Е.В. (ред.). *Ожирение и ассоциированные заболевания. Консервативное и хирургическое лечение*. СПб.: СпецЛит; 2022. 478 с. Bagnenko S.F., Kryukov E.V. (eds.). *Obesity and associated diseases. Conservative and surgical treatment*. St Petersburg: SpetsLit; 2022. 478 p. (In Russ.)

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию до публикации.

Contribution of authors:

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Информация об авторах:

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

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

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

Загородников Геннадий Геннадьевич, д.м.н., начальник научно-исследовательского отдела (Всеармейский медицинский регистр Министерства обороны Российской Федерации) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4465-5572; gen73zag@mail.ru

Волошин Никита Игоревич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 6061-4342; nikitavoloshin1990@gmail.com

Information about the authors:

Alexey A. Minakov, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; minakom@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; micjul11@yandex.ru

Gennady G. Zagorodnikov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department (All-Army Medical Register of the Ministry of Defense of the Russian Federation) of the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; gen73zag@mail.ru

Nikita I. Voloshin, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nikitavoloshin1990@gmail.com

Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений

И.Н. Редькина¹, <https://orcid.org/0000-0003-0466-7059>, irina.redk@mail.ru

Л.А. Суплотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

М.И. Бессонова², <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>, marina_bessson@mail.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Резюме

Коронавирусная инфекция стала одной из самых больших потрясений современности. Коронавирусы — это вирусы с положительной цепью РНК, чаще всего поражающие дыхательные пути. Вирус проникает в человеческие альвеолярные клетки типа II с помощью рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2). SARS-CoV использует специфические факторы клеток-хозяев на протяжении всего своего инфекционного цикла. Вирус реплицируется внутри клеток, отвлекая собственные клеточные механизмы организма, и связывает вирион с рецептором АПФ2. Количество переболевших COVID-19 насчитывает более 100 млн человек. Многие выздоровевшие отмечают сохранение симптомов в течение нескольких месяцев после острого заболевания. Чаще всего пациенты жалуются на одышку, усталость, общую слабость, боли за грудиной, учащенное сердцебиение. Современные исследования наглядно продемонстрировали влияние COVID-19 на метаболические нарушения, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и летальность. В настоящее время получены достоверные данные, что при COVID-19 формируется очаг воспаления в стенке миокарда. Его патогенез полностью не выяснен. Согласно двум основным теориям, в повреждении миокарда играет важную роль АПФ2, а также гипериммунный ответ, который самостоятельно может привести к развитию миокардита. Частота и прогностическое влияние миокардита, вызванного COVID-19, неизвестны. В данной статье был проведен анализ актуальных литературных данных об эпидемиологии, патогенезе и клинических проявлениях постковидного синдрома, в частности подострого COVID-19, в фокусе кардиоваскулярных нарушений. Поиск актуальной литературы осуществлялся на базе Web of Science, PubMed по ключевым словам: long COVID-19, cardiovascular diseases, postacute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2. В анализ включались систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования, обзоры литературы, опубликованные за последние два года.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, миокардит, SARS-CoV-2, постковидный синдром, кардиоваскулярные заболевания, воспаление

Для цитирования: Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений. *Медицинский совет.* 2022;16(18):141–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postcovid syndrome, cardiovascular disorders

Irina N. Redkina¹, <https://orcid.org/0000-0003-0466-7059>, irina.redk@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Marina I. Bessonova², <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>, marina_bessson@mail.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

Abstract

Coronavirus infection has become one of the biggest shocks of our time. Coronaviruses are viruses with a positive RNA chain, most often affecting the respiratory tract. The virus penetrates into human type II alveolar cells using receptors for angiotensin converting enzyme 2 (APF2). SARS-CoV uses specific host cell factors throughout its infection cycle. The virus replicates inside cells, distracting the body's own cellular mechanisms, and binds the virion to the APF2 receptor. The number of COVID-19 patients is more than 100 million people. Many recovered people note the persistence of symptoms for several months after an acute illness. Most often, patients complain of shortness of breath, fatigue, general weakness, pain behind the sternum, palpitations. Many studies have clearly demonstrated the effect of COVID-19 on metabolic disorders, the development and progression of cardiovascular diseases and mortality. The studies have shown that inflammation is formed in the myocardium. Its pathogenesis is not fully elucidated. According to two main theories, APF2 plays an important role in myocardial damage, as well as a hyperimmune response, which can independently lead to myocarditis. The frequency and prognostic effect of COVID-19 myocarditis are unknown. This article analyzes the current literature data on the epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations of postcovid syndrome, in particular subacute COVID-19 in the focus of cardiovascular disorders.

The search for relevant literature was carried out on the basis of Web of Science, PubMed, by keywords: long COVID-19, cardiovascular diseases, postacute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2. The analysis included systematic reviews, meta-analyses, clinical studies, literature reviews published over the past 2 years.

Keywords: COVID-19, myocarditis, SARS-CoV-2, long COVID-19, cardiovascular diseases, inflammation

For citation: Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I. Postcovid syndrome, cardiovascular disorders. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(18):141–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146>.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Для описания сохраняющейся симптоматики после перенесенной острой коронавирусной инфекции используют термин «постковидный синдром» (МКБ-10 – U09.9 – состояние после COVID-19¹), в зарубежной литературе используется понятие «лонг-ковид» [1]. Общепринятого определения не существует. Постковидный синдром обычно определяют как состояние, характеризующееся сохранением симптомов и жалоб более 3 мес. после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, продолжительностью не менее 2 мес. и не являющееся следствием другой болезни. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)² 30 октября 2020 г. впервые предложило следующие формы COVID-19 в зависимости от продолжительности симптомов: острый COVID-19 – до 4 нед., продолжающийся симптоматический COVID-19 (4–12 нед.) и постковидный синдром более 12 нед. [2]. В иностранных источниках также используются следующие термины для описания продолжающегося COVID-19: подострый COVID-19 [3], осложненный подострый COVID-19 [3] и длительный COVID-19 [4]. Длительный COVID-19 – это перемежающееся состояние, характеризующееся разнообразным спектром симптомов, охватывающих множество систем органов [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Сообщаемая распространенность лонг-COVID сильно варьирует в разных странах: в России 12,5–55% [2], США 16–53% [5, 6], Великобритании 1,6–71%, [7, 8], Китае 49–76% [9, 10], Германии 35–77% [11]. Показатели распространенности постковидного синдрома зависят от временных рамок, в которых его определяют [12]. Также на распространенность влиял дизайн исследования – проспективные исследования, как правило, демонстрируют большую распространенность в сравнении с ретроспективным анализом [13].

В настоящее время проводится несколько проспективных исследований пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию. Исследование С. Huang показало в постковидном периоде высокую частоту жалоб на слабость и утомляемость (63%), одышку и чувство нехватки воздуха (26%), а также кардиалгию и тахикардию (до 9%) [9, 10].

Исследовательская группа из Великобритании [14] провела наблюдение 1 077 пациентов, госпитализированных по поводу SARS-CoV-2. В среднем через 5 мес. после выписки 48% сообщили о постоянной усталости, 41% – об одышке, до 28% – о болях в груди и учащенном сердцебиении. Кардиалгия и тахикардия имели стойкий характер и сохранялись через 12 мес. от начала заболевания.

К более редким симптомам постковидного синдрома относились: нарушение сна (26%), депрессия и тревожное расстройство (23%), выпадение волос (22%), аносмия (11%), суставная боль (9%), снижение аппетита (8%), потеря и изменение вкуса (7%), головокружение (6%), диарея и рвота (5%), боль в горле (4%), сыпь на коже (3%), головная боль (2%), боль в мышцах (2%) [9].

X. Wu et al. показали взаимосвязь между тяжестью острого заболевания, сопутствующими заболеваниями и стойкостью симптомов в постковидном периоде [15].

Эксперты отметили сходство симптомов при SARS-CoV-2 с симптомами вирусов гриппа, Эпштейна – Барр, герпеса и вируса Эбола [16–20].

Вопреки распространенности, факторы риска продолжающегося COVID-19³ довольно постоянны: возраст, женский пол, ожирение, бронхиальная астма, плохое общее состояние здоровья, психиатрические заболевания, неудовлетворительные социально-демографические условия [21, 22]. В частности, обращает на себя внимание влияние ожирения и низкой физической активности [23]. По оценкам экспертов ВОЗ, на 2016 г. около 23,1% населения в возрасте старше 18 лет страдает ожирением [24]. В РФ распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения составляет от 20,5 до 54% [24].

В США более 50% населения имеют избыточную массу тела или ожирение, в Германии – около 50%, в Великобритании 68% мужчин и 60% женщин старше 16 лет имеют лишний вес, в Китае – 15%, в Японии – около 16% [22, 25].

Между тем воспаление и эндотелиальная дисфункция ассоциированы с ожирением и другими кардиометаболическими факторами риска [26–28]. Эти факторы уменьшают кардиометаболический резерв и переносимость физической нагрузки. Глубокую взаимосвязь между ожирением и лонг-COVID продемонстрировали многочисленные исследования [13, 29, 30].

¹ ICD-10 – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 revision. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>.

² National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK. 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188.

³ Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 11 July 2021. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021>.

Около 35% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, имеют в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания [31–33]. Тромбоэмболия, септический шок, высокая госпитальная смертность ассоциированы с кардиологической патологией [34, 35]. В подостром периоде COVID-19 пациенты с сердечной недостаточностью имеют в четыре раза большую вероятность декомпенсации и смертности [36]. Повышенная частота обострений сердечной недостаточности может наблюдаться даже спустя 30 дней после заражения SARS-CoV-2 [37].

Проведенное в Великобритании исследование 47 780 госпитализированных пациентов с COVID-19 продемонстрировало, что диагноз «COVID-19» был связан с трехкратным увеличением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 4 мес. с момента начала заболевания в сравнении с группой контроля. Повышенный риск был актуален и для молодой, и более старшей возрастной группы пациентов [38].

Исследование Франкфуртской университетской больницы показало, что у 78% выживших после COVID-19 были изменения сердечно-сосудистой системы, а у 60% из них все еще наблюдались признаки стойкого воспаления миокарда более чем через два месяца после выздоровления [39]. Результаты исследования дают основания предполагать, что развитие долгосрочных последствий, таких как аритмия и сердечная недостаточность, также вероятно у практически здоровых людей [40].

ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 НА МИОКАРД

Повреждение миокарда имеет прямой и опосредованный механизм. Прямое повреждение через вирусную инфекцию было продемонстрировано в исследовании S. Fox [41]. По данным аутопсии вирус SARS-CoV-2 выявлен в ткани миокарда у 62,5% пациентов [42].

D. Lindner et al. [43] продемонстрировали присутствие вирусных частиц SARS-CoV-2 в сердцах 59% последовательных вскрытий; вирусная нагрузка была клинически значимой у 41%. Следует отметить, что вирусные частицы были выделены не внутри кардиомиоцитов, а скорее в интерстициальных клетках, включая перициты и макрофаги.

C. Basso et al. [44] по результатам 21 аутопсии определили миокардит (рассматриваемый как лимфоцитарная инфильтрация и некроз миоцитов) в 14% случаев, интерстициальную инфильтрацию макрофагами – в 86%, а перикардит и повреждение правого желудочка – в 19% соответственно. По данным M. Halushka, R. Vander Heide (аутопсия – 277 пациентов), лимфоцитарный миокардит был зарегистрирован у 7,2% больных, однако только в 1,4% случаев соответствовал гистологическим критериям миокардита [45]. Таким образом, вирусный миокардит, вероятно, имеет неосновную роль в патогенезе при SARS-CoV-2-инфекции.

Косвенное повреждение миокарда реализуется посредством воспалительной реакции и изменения белкового состава клеток [46]. Выздоровевшие пациенты имеют долгосрочные кардиометаболические нарушения,

схожие с последствиями атипичной пневмонии [47]. Повреждению миокарда при SARS-CoV2 способствуют: снижение сердечного резерва, использование кортикостероидов и нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Высокая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 у пациентов с COVID-19 приводит к гиперактивации РААС с последующим нарушением регуляции электролитов и гомеостаза жидкости [48]. Таким образом, чрезмерная вазоконстрикция и ускорение кровотока увеличивают риск тромбоза и гипертонии [49]. Кроме того, высокое кровяное давление увеличивает постнагрузку на сердце и впоследствии вызывает органические патологические изменения, такие как дилатация сердца, миокардиальный фиброз или рубцевание [50]. Такая вирусная кардиомиопатия в дальнейшем может приводить к неблагоприятному ремоделированию желудочков и аритмиям [51].

J. Radin et al. показали, что у пациентов с COVID-19 была диагностирована длительная тахикардия, которая продолжалась в среднем 79 дней после появления симптомов. 13,7% пациентов не возвращались к исходному уровню ЧСС в покое до истечения 133 дней от дебюта заболевания. Кроме того, у госпитализированных пациентов в три раза выше риск тяжелых последствий, таких как сердечная недостаточность, аритмии, инфаркт миокарда и инсульт в сравнении с группой контроля [52, 53].

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ SARS-COV-2

Повышение уровня сердечного тропонина у пациентов с COVID-19 может быть свидетельством некроза и/или ишемии миокарда [54]. M. Bois et al. предположили развитие микротромбоза вследствие COVID-19. Было обнаружено, что посмертные фибриновые микротромбы встречались чаще (80%), чем острый ишемический инсульт (13%) и миокардит (33%), что указывает на основную роль тромбоза в повреждении миокарда [55]. S. Fox, R. Vander Heide предположили, что гипоксия и повреждение микрососудов легких могут привести к стрессу правых отделов сердца и некрозу кардиомиоцитов, что усиливает развитие эндотелиита, связанных с ним микротромбов и изменение уровня ренин-ангиотензинового фермента, повреждение микрососудистого русла. Повышенный уровень интерлейкинов-1 (IL), IL-16, IL-17, IL-22, γ -интерферон (IFN), фактор некроза опухоли α (TNF) также способствуют повреждению миокарда, вызывая эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию, активацию тромбоцитов [41]. Исследование, проведенное в китайском Ухане, продемонстрировало ухудшение состояния пациентов при повышении IL-6 [56, 57]. Это впоследствии приводило к развитию осложнений, в т. ч. миокардита [58].

Гиперкоагуляция при COVID-19 реализуется за счет повышения уровня D-димера, фибриногена, продуктов распада фибрина и фактора фон Виллебранда. Данные изменения напрямую влияют на тяжесть заболевания, риск тромбозов и являются отражением эндотелиальной дисфункции. Выделяют несколько причин развития эндо-

телиальной дисфункции: в первую очередь это прямое повреждение вируса SARS-CoV-2 за счет непосредственно проникновения в эндотелиальные клетки. Z. Varga [14] продемонстрировал наличие фрагментов вируса SARS-CoV-2 и апоптотических телец в эндотелии микрососудов миокарда, легких, печени, тонкого кишечника и почек.

Цитокиновый шторм и иммунопосредованное повреждение клеток являются следующим этапом в формировании эндотелиальной дисфункции. Цитокины и белковые провоспалительные медиаторы играют ключевую роль в нарушении функции эндотелия [59]. По данным современных исследований, повышение содержания провоспалительных цитокинов у больных COVID-19 напрямую взаимосвязано с увеличением уровней маркеров васкулита и маркеров ремоделирования сосудов [59, 60].

ХРОНИЧЕСКИЙ ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Механизмы стойкого повреждения сердца после острого заболевания все еще плохо изучены. Одним из возможных объяснений является хроническая воспалительная реакция, вызванная стойкими вирусными резервуарами в сердце после острой инфекции. Развитию хронического процесса способствует ожирение. Периваскулярная жировая ткань стимулирует выработку адипокинов, таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, которые приводят к формированию воспалительной реакции [61]. За счет активации нормальных Т-клеток увеличивается секреция хемокинов, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию через разобщение эндотелиальной синтазы и выработки активных форм кислорода. Непреднамеренным последствием таких процессов может быть скрытое повреждение тканей, за которым следует хронический фиброз миокарда, приводящий к нарушению податливости желудочков, нарушению перфузии миокарда, повышению

жесткости миокарда, снижению сократительной способности и развитию потенциальной аритмии [62].

Вторым механизмом отсроченного повреждения является аутоиммунная реакция на сердечные антигены посредством молекулярной мимикрии [63]. Высокопроизводительный анализ протеома, по данным исследования А. Richter et al. [64, 65], выявил ряд аутоантител к гуморальным и тканевым антигенам у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Ряд продолжных цитокиновых и протеомных исследований выявил повышенную экспрессию протромботических факторов (фактор VIII, протромбин, ингибитор активатора плазминогена 1) после острой инфекции [66–68]. Это согласуется с растущими сообщениями об отсроченных эмболических осложнениях [69, 70]. Ожидается, что высокая распространенность тромбоза легочных сосудов (5–30%), особенно у госпитализированных пациентов, также повысит будущий риск хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [66, 69, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитация пациентов с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции остается актуальной задачей и имеет большое экономическое и социальное значение. Понимание механизмов развития постковидного синдрома, факторов риска, своевременная диагностика клинических проявлений способствуют формированию оперативной и рациональной медико-социальной помощи переболевшим COVID-19 и помогают избежать тяжелых кардиологических последствий в будущем у данных пациентов.



Поступила / Received 28.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2022
Принята в печать / Accepted 15.08.2022

Список литературы / References

1. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546–2553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>.
2. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14(6):94–104. <https://doi.org/10.20969/VSKM>.
Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasilieva A.G., Fatykhov R.G. Postcovid syndrome: multisystem deficits. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny.* 2021;14(6):94–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.20969/VSKM>.
3. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
4. Augustin M., Schommers P., Stecher M., Dewald F., Gieselmann L., Gruell H. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100122>.
5. Hirschtick J.L., Titus A.R., Slocum E., Power L.E., Hirschtick R.E., Elliott M.R. et al. Population-based estimates of post-acute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection (PASC) prevalence and characteristics. *Clin Infect Dis.* 2021;73:2055–2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8240848>.
6. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J., McDonald D., Magedson A., Wolf C.R. et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e210830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>.
7. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., Riley S., Darzi A., Cooke G. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv.* 2021.06.28.21259452. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>.
8. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27:626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8).
10. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398:747–758. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01755-4).
11. Seeßle J., Waterboer T., Hippchen T., Simon J., Kirchner M., Lim A. et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1191–1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>.
12. Mahmud R., Rahman M.M., Rassel M.A., Monayem F.B., Sayeed S.J.B., Islam M.S. et al. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: a prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS ONE.* 2021;16:e0249644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249644>.
13. Thompson E.J., Williams D.M., Walker A.J., Mitchell R.E., Niedzwiedz C.L., Yang T.C. et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv.* 2021.06.24.21259277. <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>.
14. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., Shikotra A., Singapuri A., Sereno M. et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after

- hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1275–1287. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
15. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Resp Med*. 2021;9:747–754. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00174-0).
 16. Lyons D., Frampton M., Naqvi S., Donohoe D., Adams G., Glynn K. Fallout from the COVID-19 pandemic – should we prepare for a tsunami of post viral depression? *Ir J Psychol Med*. 2020;37:295–300. <https://doi.org/10.1017/ipm.2020.40>.
 17. Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue Biomed Health Behav*. 2020;8:61–69. Available at: <https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080/21641846.2020.1778227>.
 18. Hotchin N., Read R., Smith D., Crawford D. Active Epstein-Barr virus infection in post-viral fatigue syndrome. *J Infect*. 1989;18:143–150. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
 19. Bond P.A. role for herpes simplex virus in the aetiology of chronic fatigue syndrome and related disorders. *Med Hypotheses*. 1993;40:301–308. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(93\)90010-n](https://doi.org/10.1016/0306-9877(93)90010-n).
 20. Carod-Artal F.J. Post-Ebolavirus disease syndrome: what do we know? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:1185–1187. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1079128>.
 21. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
 22. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature*. 2020;586:170. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02796-2>.
 23. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet*. 2020;396(10255):874. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32000-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32000-6).
 24. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Международный эндокринологический журнал*. 2013;(2):19–24. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35699>. Butrova S.A. From the obesity epidemic to the diabetes epidemic. *International Journal of Endocrinology*. 2013;(2):19–24. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35699>.
 25. Лескова И.В., Ершова Е.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):20–26. <https://doi.org/10.14341/omet9988>. Leskova I.V., Ershova E.V. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9988>.
 26. Grosso G. Obesity during COVID-19: an underrated pandemic? *EClinicalMedicine*. 2021;39:101062. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370\(21\)00342-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370(21)00342-4.pdf).
 27. Ritchie S., Connell J. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:319–326. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.07.005>.
 28. Petrey A.C., Qeadan F., Middleton E.A., Pinchuk I.V., Campbell R.A., Beswick E.J. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol*. 2021;109(1):55–66. <https://doi.org/10.1002/jlb.3cova0820-410rrr>.
 29. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
 30. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:533–534. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
 31. Drake T.M., Riad A.M., Fairfield C.J., Egan C., Knight S.R., Pius R. et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet*. 2021;398:223–237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00799-6).
 32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
 33. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157–1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>.
 34. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasini D. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>.
 35. Hu Z., Li S., Song X. Cytokine storm with rapidly elevated interleukin-6 indicates sudden death in patients with critical COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;58:30–31. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.08.001>.
 36. Chatrath N., Kaza N., Pabari P.A., Fox K., Mayet J., Barton C. et al. The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7:4443–4447. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13059>.
 37. Alvarez-Garcia J., Lee S., Gupta A., Cagliostro M., Joshi A.A., Rivas-Lasarte M. et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2334–2348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.549>.
 38. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>.
 39. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
 40. Kopanczyk R., Kumar N., Papadimos T. Post-Acute COVID-19 Syndrome for Anesthesiologists: A Narrative Review and a Pragmatic Approach to Clinical Care. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;36(8):2727–2737. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.09.051>.
 41. Fox S.E., Vander Heide R.S. COVID-19: the heart of the matter—pathological changes and a proposed mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26:217–224. <https://doi.org/10.1177/1074248421995356>.
 42. Lindner D., Fitzek A., Brauningner H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):1281–1285. Available at: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03183-z>.
 43. Lindner D., Fitzek A., Brauningner H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
 44. Basso C., Leone O., Rizzo S., De Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827–3835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.
 45. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107300. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>.
 46. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17:1463–1471. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
 47. Wu Q., Zhou L., Sun X., Yan Z., Hu C., Wu J. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep*. 2017;7:9110. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-09536-z>.
 48. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., Topkara V.K., Clerkin K.J., Horn E. et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141:1930–1936. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>.
 49. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181:1016–1035.e19. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
 50. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Ilturrate E., Johnson S.B. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441–2448. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>.
 51. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142:68–78. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
 52. Radin J.M., Quer G., Ramos E., Baca-Motes K., Gadaleta M., Topol E.J., Steinhilb S.R. Assessment of Prolonged Physiological and Behavioral Changes Associated With COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2115959. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15959>.
 53. Wong S., Fan B., Huang W., Chia Y. ST-segment elevation myocardial infarction in post-COVID-19 patients: A case series. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(5):425–430. <http://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000368>.
 54. Giustino G., Croft L.B., Stefanini G.G., Bragato R., Silbiger J.J., Vicenzi M. et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2043–2055. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.069>.
 55. Bois M.C., Boire N.A., Layman A.J., Aubry M.C., Alexander M.P., Roden A.C. et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation*. 2021;143:230–243. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050754>.
 56. Nabors C., Sridhar A., Hooda U., Lobo S.A., Levine A., Frishman W.H., Dhand A. Characteristics and Outcomes of Patients 80 Years and Older Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cardiol Rev*. 2021;29(1):39–42. <http://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000368>.
 57. Li X., Pan X., Li Y., An N., Xing Y., Yang F. et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2020;24:468. <http://doi.org/10.1186/s13054-020-03183-z>.
 58. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802–810. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.

59. Sims J.T., Krishnan V., Chang C.Y., Engle S.M., Casalini G., Rodgers G.H. et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):107–111. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.031>.
60. Nagashima S., Mendes M.C., Camargo Martins A.P., Borges N.H., Godoy T.M., Miggiolaro A.F.R.D.S. et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19 brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10):2404–2407. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314860>.
61. Pollack A., Kontorovich A.R., Fuster V., Dec G.W. Viral myocarditis – diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:670–680. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.108>.
62. Kim H.W., de Chantemèle E.J.B., Weintraub N.L. Perivascular adipocytes in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:2220–222. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.312304>.
63. Blagova O., Varionchik N., Zaidenov V., Savina P., Sarkisova N. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur J Immunol.* 2021;51:893–902. <https://doi.org/10.1002/eji.202048930>.
64. Richter A.G., Shields A.M., Karim A., Birch D., Faustini S.E., Steadman L. et al. Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol.* 2021;205:99–105. <https://doi.org/10.1111/cei.13623>.
65. Franke C., Ferse C., Kreye J., Reincke S.M., Sanchez-Sendin E., Rocco A. et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021;93:415–419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>.
66. Talla A., Vasaikar S.V., Lemos M.P., Moodie Z., Peabworth M.-P.L., Henderson K.E. et al. Longitudinal immune dynamics of mild COVID-19 define signatures of recovery and persistence. *bioRxiv [Preprint]*. 2021.05.26.442666. <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.442666>.
67. von Meijenföldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J., Lundström A., Magnusson M., Mackman N. et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv.* 2021;5(3):756–759. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003968>.
68. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):93–99. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193>.
69. Suzuki Y.J., Nikolaienko S.I., Shults N.V., Gychka S.G. COVID-19 patients may become predisposed to pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses.* 2021;147:110483. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110483>.
70. Vechi H.T., Maia L.R., Alves M.D.M. Late acute pulmonary embolism after mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a case series. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e63. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062063>.

Информация об авторах:

Редькина Ирина Николаевна, эндокринолог, аспирант кафедры терапии института непрерывного профессионального развития с курсом эндокринологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; irina.redk@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии института непрерывного профессионального развития с курсом эндокринологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Бессонова Марина Игоревна, заслуженный врач РФ, директор Тюменского кардиологического научного центра — филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; marina_besson@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Redkina, Endocrinologist, Graduate Student of Endocrinology Course of Therapy Postgraduate Education Department, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; irina.redk@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Course of Therapy Postgraduate Education Department, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Marina I. Bessonova, Director of the Tyumen Cardiology Research Center, Honored Doctor of the Russian Federation, Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaita St., Tyumen, 625026, Russia; marina_besson@mail.ru

Перспективы изучения роли некоторых эссенциальных и токсических микроэлементов в патогенезе COVID-19

М.М. Шарипова, <https://orcid.org/0000-0001-7452-1122>, maisiyat@bk.ru

А.О. Романов, <https://orcid.org/0000-0002-5085-4587>, alexseu23ru@gmail.com

М.В. Ивкина , <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>, terekhova_m@mail.ru

А.Н. Архангельская, <https://orcid.org/0000-0002-0792-6194>, cattiva@list.ru

К.Г. Гуревич, <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>, kgurevich@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Несмотря на разработку и внедрение вакцин в различных странах мира, COVID-19 остается значимой медико-социальной проблемой. Это напрямую связано с характерной особенностью SARS-CoV-2 к образованию новых штаммов, что снижает эффективность вакцинации. В связи с вышеизложенным приоритетным направлением профилактики COVID-19 является улучшение и поддержание нормальной работы иммунной системы человека. В последнее время все больше ученых отмечают значимую роль микронутриентов в обеспечении иммунной функции. Однако большинство исследований сосредоточены на таких микроэлементах, как цинк, селен, железо и медь, в то время как известно, что баланс микроэлементов зависит от всех его составляющих. Следовательно, любое изменение содержания одного минерального вещества способно влиять на уровень других, приводя к дисбалансу микроэлементов в организме. Целью данной работы был анализ литературных данных о менее изученных в контексте пандемии COVID-19 микроэлементах, как эссенциальных, так и токсических, способных влиять на состояние иммунной системы, и, как результат, на заболеваемость и риск развития осложнений и неблагоприятных исходов при COVID-19. Анализ литературы о влиянии марганца, хрома, йода, кадмия, ртути, свинца, мышьяка и лития на противовирусную защиту человека, в т. ч. при заболевании, вызванном SARS-CoV-2, показал, что определение микроэлементного статуса с учетом вышеперечисленных микроэлементов и при необходимости назначение препаратов, содержащих минеральные вещества, являются перспективными с целью профилактики и в качестве дополнительной терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, микроэлементы, иммунная система, фактор риска, осложнения, летальность

Для цитирования: Шарипова М.М., Романов А.О., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г. Перспективы изучения роли некоторых эссенциальных и токсических микроэлементов в патогенезе COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(18):147–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-147-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for studying the role of some essential and toxic trace elements in the pathogenesis of COVID-19

Maisiyat M. Sharipova, <https://orcid.org/0000-0001-7452-1122>, maisiyat@bk.ru

Alexey O. Romanov, <https://orcid.org/0000-0002-5085-4587>, alexseu23ru@gmail.com

Mariia V. Ivkina , <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>, terekhova_m@mail.ru

Anna N. Arkhangelskaia, <https://orcid.org/0000-0002-0792-6194>, cattiva@list.ru

Konstantin G. Gurevich, <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>, kgurevich@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Despite the development and implementation of vaccines in various countries of the world, COVID-19 remains a significant medical and social problem. This is directly related to the characteristic feature of SARS-CoV-2 to form new strains, which reduces the effectiveness of vaccination. In connection with the foregoing, the priority in the prevention of COVID-19 is to improve and maintain the normal functioning of the human immune system. Recently, more and more scientists have noted the significant role of micronutrients in ensuring immune function. However, most research focuses on micronutrients such as zinc, selenium, iron and copper, while it is known that the balance of micronutrients depends on all its constituents. Consequently, any change in the content of one mineral substance can affect the level of others, leading to an imbalance of trace elements in the body. The aim of this work was to analyze literature data on less studied microelements in the context of the COVID-19 pandemic, both essential and toxic, that can affect the state of the immune system and, as a result, the incidence and risk of complications and

adverse outcomes in COVID-19. An analysis of the literature on the effect of manganese, chromium, iodine, cadmium, mercury, lead, arsenic and lithium on human antiviral protection, including in the case of a disease caused by SARS-CoV-2, showed that the determination of the microelement status, taking into account the above microelements and, with necessary, the appointment of preparations containing minerals is promising for the purpose of prevention and as an additional therapy for COVID-19.

Keywords: COVID-19, trace elements, immune system, risk factor, complications, mortality

For citation: Sharipova M.M., Romanov A.O., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Gurevich K.G. Prospects for studying the role of some essential and toxic trace elements in the pathogenesis of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):147–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-147-153>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В связи с пандемией COVID-19 все больше внимания уделяется формированию здорового образа жизни у населения: приоритетными являются не только вопросы вакцинации, но и профилактика гиподинамии, улучшение состояния здоровья лиц с хроническими заболеваниями, а также соблюдение принципов рационального питания. Действительно, несмотря на массовую вакцинацию во многих странах мира, ряд ученых подчеркивает, что ни одна вакцина не является абсолютной защитой от вируса [1]; также необходимо учитывать, что для SARS-CoV-2 характерно образование новых штаммов [2], что снижает эффективность вакцины. Профилактика гиподинамии направлена в первую очередь на снижение риска развития таких патологий, как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [3], наличие которых достоверно увеличивает вероятность заражения новым коронавирусом и развития осложнений при COVID-19 [4–6]. При этом именно у пациентов с заболеваниями в стадии декомпенсации чаще всего наблюдаются неблагоприятные исходы [7], что делает задачу улучшения состояния здоровья людей с хроническими заболеваниями приоритетной. Не менее важным является сбалансированное питание, обеспечивающее поступление достаточного количества питательных веществ, необходимых не только для восполнения всех энергетических и пластических потребностей организма, но и для формирования адекватного иммунного ответа. При этом немаловажную роль в функционировании иммунной системы играет баланс микронутриентов – витаминов и минеральных веществ [8], наиболее значимыми являются витамин D [9] и C [10], а также кальций, хром, медь, магний, марганец, железо и цинк [11]. Показано, что селен, железо, калий, натрий, кальций, магний, фолиевая кислота, медь и цинк улучшают иммунитет и способствуют уменьшению продолжительности заболевания и госпитализации среди пациентов с COVID-19 [12].

Несмотря на активное изучение влияния минеральных веществ на течение и прогноз новой коронавирусной инфекции, большинство исследований сосредоточены на таких микроэлементах, как цинк [13, 14], селен [15–17], железо [18, 19] и медь [20, 21], при этом, как известно, баланс микроэлементов зависит от всех его составляющих [22], т. е. изменение содержания одного

минерального вещества способно влиять на уровень других, приводя к дисбалансу микроэлементов в организме. Таким образом, перспективным является комплексное изучение роли микроэлементов в патогенезе новой коронавирусной инфекции.

Целью данной работы был анализ литературных данных о менее изученных в контексте пандемии COVID-19 микроэлементах, как эссенциальных, так и токсических, способных влиять на состояние иммунной системы, и, как результат, на заболеваемость и риск развития осложнений и неблагоприятных исходов при COVID-19.

МАРГАНЕЦ

Марганец – эссенциальный микроэлемент, обладающий иммуномодулирующими функциями, способный влиять на течение и исход различных вирусных инфекций [23]. Установлено, что дефицит марганца, железа или цинка у человека повышает частоту инфекционных заболеваний и число летальных исходов, а марганец играет значимую роль в активации врожденной иммунной системы и противовирусной защите организма, т. к. при вирусной инфекции этот металл высвобождается из органелл в цитозоль и способствует активации сигнального пути cGAS-STING [11].

Известно, что гиперпродукция активных форм кислорода [24] и/или реактивных форм азота часто возникает при вирусных респираторных заболеваниях; важную роль оксидативный стресс играет и в патогенезе коронавирусных инфекций [25]. Марганец является необходимым элементом для супероксиддисмутазы, которая защищает организм от окислительного стресса; следовательно, снижение содержания марганца в сыворотке крови может ослабить систему антиоксидантной защиты и привести к увеличению окислительного стресса [26].

Публикаций, посвященных оценке взаимосвязи содержания марганца у пациентов с COVID-19 и тяжестью течения заболевания, на данный момент всего четыре, причем с неоднозначными результатами. Так, H.L. Zeng et al. сообщили, что содержание некоторых микроэлементов (марганца, хрома, меди, селена, кадмия, ртути и свинца) в моче было выше у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, чем у больных с легкой формой и средней тяжестью течения вирусной инфекции, а также у умерших

от COVID-19 по сравнению с выздоровевшими. При этом авторы отмечают, что эти микроэлементы положительно коррелировали с другими лабораторными показателями, характеризующими воспалительный процесс, включая сывороточные цитокины (ИЛ-1В, ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF α), ферритин и количество лейкоцитов и нейтрофилов [27]. В другом исследовании содержания металлов и металлоидов в крови пациентов с COVID-19 той же исследовательской группой продемонстрировано, что уровень марганца, магния, железа, цинка, мышьяка, таллия и свинца был ниже у пациентов с тяжелым течением заболевания [11]. Y. Muhammad et al. также отметили снижение уровня марганца в плазме крови пациентов с новой коронавирусной инфекцией по сравнению с контрольной группой [26]. Результаты обследования пациентов с COVID-19, проведенного A.N. Skalny et al., показали, что содержание марганца в сыворотке крови было выше у пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем, однако различия не были значимыми. Также исследователи не выявили корреляций между уровнями марганца и маркерами тяжелого течения заболевания – SpO₂, лихорадкой, повреждением легких, результатами компьютерной томографии и уровнями С-реактивного белка [28].

ХРОМ

Влияние хрома на иммунную систему опосредовано как иммуностимулирующими, так и иммуносупрессивными процессами и осуществляется воздействием на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, выработку цитокинов и иммунный ответ, который может вызывать реакции гиперчувствительности [29]. Учитывая, что изменение содержания лимфоцитов и цитокинов характерны для новой коронавирусной инфекции, а также данные S. Terpiłowska et al. о том, что хром и железо при совместном использовании подавляют репликацию ДНК- и РНК-вирусов [30], изучение роли хрома в контексте пандемии COVID-19 представляется достаточно перспективным.

H.L. Zeng et al. установили, что у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, по сравнению с пациентами с легкой формой и средней степени тяжести, а также у умерших пациентов, по сравнению с выздоровевшими, уровни хрома были выше как в сыворотке крови [11], так и в моче [27]. Однако в исследовании, проведенном Y. Muhammad et al., концентрации этого микроэлемента у пациентов с COVID-19 и в группе контроля оказались приблизительно одинаковыми [26].

ЙОД

Использование йода как средства профилактики и лечения заболевания, вызванного SARS-CoV-2, было предложено благодаря эпидемиологическим данным из Японии. Показано, что хотя японцы считаются самой «старой» нацией в мире (27,7% населения составляют лица 65 лет и старше [31], а к 2030 г. треть жителей будет относиться к этой возрастной группе [32]), в Японии зарегистрирован очень низкий показатель летальности

от COVID-19 [33]. Некоторые авторы связывают эти данные с особенностями питания, а именно с высоким потреблением йода [34].

Известно, что йод необходим для нормального функционирования врожденной иммунной системы, обеспечивающей защиту как от бактериальных, так и вирусных инфекций [34, 35]. Йод считается эффективным антисептиком широкого спектра действия с низкой токсичностью и высокой бактерицидной активностью в отношении бактериальных экзотоксинов и ферментов, что затрудняет развитие резистентности. Однократный прием йодида калия *per os* приводит к повышению содержания ионов йода в сыворотке крови, а также к увеличению секреции ионов йода в верхних дыхательных путях. Увеличение концентрации йодида показало выраженную активность против ДНК-содержащего аденовируса и РНК-содержащего респираторно-синцитиального вируса, являющихся основными респираторными вирусными патогенами. A.J. Fischer et al. предполагают, что противовирусная защита реализуется за счет активации системы «лактопероксидаза/I₂/H₂O₂», что способствует повышению врожденного иммунитета [36]. Также в литературе есть данные о таких биологических эффектах йодидов, как регулирование воспаления и улучшение фагоцитоза бактерий иммунными клетками [37].

Кроме того, дефицит йода приводит к нарушению метаболизма других, важных для иммунной функции микроэлементов: цинка, селена, лития и марганца [38].

B.X. Hoang et al. предлагают использовать терапевтическую комбинацию йодида цинка и диметилсульфоксида для профилактики инфицирования респираторными вирусами, в т. ч. SARS-CoV-2, путем усиления врожденного иммунитета и снижения инфекционности патогенов. Авторы также сообщают, что препарат способен подавлять репликацию вируса и снижать вирулентность, уменьшать воспаление и повреждение тканей, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с COVID-19 [37].

Установлено, что повидон-йод (бетадин), наряду с некоторыми антисептиками, снижает вирусную нагрузку SARS-CoV-2 *in vitro* на 3–4 log₁₀ через 30 сек. С. Stathis et al. на основании предварительных исследований *in vitro* и *in vivo* сообщают о возможности использования повидон-йода в виде назального спрея и жидкости для полоскания рта против новой коронавирусной инфекции, хотя и подчеркивают необходимость доказательной базы. В настоящее время проводятся 10 клинических исследований в разных странах (США, Канада, Великобритания, Франция, Бангладеш, Малайзия, Пакистан), проверяющих эффективность и переносимость повидон-йода [39], однако на данный момент нет завершенных исследований с опубликованными результатами [40].

Несмотря на отсутствие сведений о пользе повидон-йода при заболевании, вызванном SARS-CoV-2, A. Kronbichler et al. отмечают, что его можно использовать пациентам с COVID-19 при асимптоматическом или легком течении заболевания, при отсутствии болезней щитовидной железы или аллергии на повидон-йод в анамнезе [41].

КАДМИЙ

Кадмий – один из наиболее изученных токсичных металлов, способных негативно воздействовать как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет, снижая защиту организма от патогенов. Этот микроэлемент ослабляет ответ макрофагов за счет ингибирования пути NF-κB [42]; кадмий также влияет на субпопуляции Т-лимфоцитов, что приводит к уменьшению продукции интерферона-γ и ИЛ-2 [43].

В литературе описывается неблагоприятное действие кадмия на респираторную систему за счет окислительно-го повреждения эпителиальных клеток легких [27]; кроме того, кадмий является антагонистом цинка, играющего важную роль в защите органов дыхания. Связь между уровнем кадмия и респираторными заболеваниями была обнаружена в нескольких исследованиях [43].

T. Sorahan et al. при изучении показателей смертности от болезней органов дыхания среди рабочих заводов по обработке цветных металлов, связанных с получением медно-кадмиевого сплава, за период с 1946 по 1992 г., обнаружили, что воздействие дыма оксида кадмия увеличивает риск смерти от хронических доброкачественных заболеваний дыхательной системы [44]. C.M. Oh et al. отметили, что более высокий уровень кадмия в крови был связан с ХОБЛ у мужчин [45].

В исследовании S.K. Park et al. показано, что содержание кадмия напрямую связано с уровнем смертности от гриппа или пневмонии среди людей среднего и пожилого возраста в США. Учитывая полученные данные, авторы предполагают схожий эффект кадмия на исход заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [46].

РТУТЬ

Ртуть – тяжелый металл, обладающий выраженной биологической активностью по отношению к тканям организма, основными органами-мишенями являются печень, почки, кишечник и нервные клетки [47]. Также ртуть влияет на иммунитет человека: в небольших количествах стимулирует фагоцитоз, в то время как высокие дозы ртути приводят к развитию интоксикации с тяжелой клинической симптоматикой и йодной недостаточности. Особенностью этого металла является то, что ртуть почти не выводится из организма; таким образом, в течение жизни человека происходит ее постоянное накопление. Ртуть нарушает функцию В-лимфоцитов, связываясь с иммуноглобулинами; ее избыток способствует развитию дисбаланса Th1-/Th2-клеток [38]. Установлено, что воздействие ртути – важный фактор, участвующий в патогенезе аутоиммунных заболеваний [48].

Следует отметить, что одновременный прием селена и ртути снижает токсическое действие ртути как при остром, так и при длительном, хроническом воздействии [49].

Показано, что накопление ртути в организме может усугубить и течение новой коронавирусной инфекции, способствуя развитию артериальной гипертензии, гиперкоагуляции и гиперергической реакции иммунной системы [35].

СВИНЕЦ

Свинец – один из наиболее токсичных металлов, является причиной ряда респираторных заболеваний. Так, у пациентов с ХОБЛ отмечено повышение содержания тяжелых металлов, включая свинец, связанных с легочной дисфункцией и антиоксидантной активностью [43]. Установлено, что длительное (в течение пяти недель) воздействие свинца привело к фиброзу и эмфизематозным изменениям легочной ткани; при этом показано, что свинец в основном был локализован в макрофагах и пневмоцитах II типа [50].

Важно отметить, что воспаление легких и фиброз у крыс, вызванные воздействием свинца, были ассоциированы со снижением содержания магния в легких [43], а основное токсическое действие свинца выражается в нарушении биосинтеза гема, что приводит к подавлению утилизации железа [51] и развитию анемии [38].

Воздействие свинца приводит к снижению пролиферации лимфоцитов, нарушению выработки ИЛ-2 и кальмодулина [43]; показано, что при интоксикации свинцом выявлена супрессия Th1/Th2, что является возможной причиной сниженного иммунного ответа к большинству бактериальных патогенов [38].

МЫШЬЯК

Существующая информация о влиянии мышьяка на иммунную систему и противовирусную защиту достаточно противоречива: показано, что иммунотоксическое действие мышьяка связано с высокой частотой вирусных инфекций и негативным воздействием на противовирусный иммунитет, и в то же время существуют сведения о потенциальной противовирусной активности соединений мышьяка. A.N. Skalny et al. высказывают предположение, что различия в данных связаны с временем воздействия мышьяка. Так, длительное воздействие этого микроэлемента приводит к снижению эффективности иммунного ответа и повышает восприимчивость организма к вирусам, а краткое воздействие за счет цитотоксического эффекта мышьяка на инфицированные вирусом клетки способствует противовирусной защите [43].

Интересными являются результаты, полученные T. Chowdhury et al., в исследовании *in silico*: показано, что даринапарсин (препарат на основе мышьяка) может ингибировать РНК-полимеразу и протеазы SARS-CoV-2, снижая, таким образом, репликацию вируса [52]. В другом исследовании D. Barh et al. выявили 50 лекарственных препаратов-кандидатов для лечения и профилактики COVID-19. Среди кандидатов в профилактические средства авторы определили куркумин, ретиноевую кислоту, витамин D, мышьяк, медь и цинк. Кроме того, гомеопатический препарат *Arsenicum album* 30, изготовленный из триоксида мышьяка, рекомендуется в качестве профилактического средства против SARS-CoV-2 [53].

Исследований, посвященных определению содержания токсических микроэлементов у пациентов с COVID-19, на данный момент всего два, причем оба были проведе-

ны одной и той же исследовательской группой. Показано, что у пациентов с тяжелой формой заболевания, вызванного SARS-CoV-2, уровень мышьяка, свинца и таллия в крови был ниже, чем у больных с легкой и средней тяжестью течения инфекции. Важно отметить, что содержание кадмия у умерших пациентов было выше, а мышьяка – ниже, чем у выздоровевших. Авторы установили, что независимыми факторами, связанными со смертностью, помимо сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, является уровень хрома и кадмия [11]. В другом исследовании были определены уровни микроэлементов в моче и их взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19. Продemonстрировано, что концентрация кадмия, ртути и свинца в моче у пациентов с тяжелым течением COVID-19 была выше, а мышьяка и таллия – ниже, чем у больных с легкой формой и средней степени тяжести. При сравнении содержания этих металлов у умерших и выздоровевших пациентов было установлено, что среди умерших отмечено повышение содержания кадмия, ртути и свинца и снижение уровня мышьяка [27].

ЛИТИЙ

Хотя литий относят к токсическим микроэлементам [38], некоторые авторы предполагают, что этот металл может быть биологически важным для организма в зависимости от его концентрации, что подтверждается рядом исследований, демонстрирующих благотворное влияние на живые организмы низких уровней лития, в то время как высокое содержание этого микроэлемента приводит к токсическим эффектам [54].

Предположение об использовании лития в лечении заболевания, вызванного SARS-CoV-2, связано с его противовирусным эффектом как на ДНК-, так и на РНК-содержащие вирусы, включая представителей семейства коронавирусов [55, 56].

Недавний обзор, проведенный J.K. Nowak и J. Walkowiak, и включавший шесть исследований *in vitro*, посвященных влиянию лития на коронавирусные инфекции, показал, что литий, отдельно или в сочетании с хлорохином, заслуживает дальнейшего изучения в качестве средства лечения SARS-CoV-2 [57]. Предположение о возможной роли лития в снижении заболеваемости COVID-19 также было сделано G. Gómez-Bernal [58].

Противовирусная активность ионов лития связана с его конкуренцией с ионами магния, который действует как кофактор ферментов, необходимых для репликации вирусных белков и нуклеозидов. Когда литий заменяет магний, происходит инактивация ферментов полимеразы [59].

Кроме того, в литературе указана роль лития в снижении иммуно-воспалительной активации и нормализации уровней цитокинов во время эпизодов аффективного расстройства. Литий оказывает ингибирующее действие на NF-κB, а также снижает уровни TNF-α и ИЛ-6, играющих ключевую роль в развитии цитокинового шторма, вызванного новой коронавирусной инфекцией [60]. Противовоспалительные эффекты лития реализуются за счет подавления продукции ИЛ-1β и снижения экс-

прессии циклооксигеназы-2 и увеличения уровней ИЛ-2 и ИЛ-10 [23]. Таким образом, применение лития у пациентов с COVID-19 может снизить риски тяжелого течения и неблагоприятных прогнозов заболевания, в основе которых лежит иммунная дисфункция (цитокиновый шторм) [60].

В результате назначения карбоната лития в дополнение к стандартному лечению у шести пациентов с тяжелым течением COVID-19 C. Spuch et al. обнаружили, что карбонат лития значительно снижает уровни С-реактивного белка, повышает количество лимфоцитов и уменьшает соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, улучшая иммунный ответ у этих пациентов [55].

Однако существует ряд ограничений, связанных с применением лития пациентами с COVID-19. Безопасность применения лития является важной проблемой для клиницистов из-за его узкого терапевтического окна, что делает необходимым постоянное наблюдение для оптимизации его эффективности [56]. При этом в результате экспериментальных исследований *in vitro* установлено, что для ингибирования вируса необходимы очень высокие концентрации лития, близкие к порогу токсичности, что ограничивает его применение у пациентов. Однако авторы отмечают, что существуют предварительные доказательства *in vivo* противовирусного действия лития в переносимых терапевтических дозах. Важно отметить, что этот металл взаимодействует со многими, в т. ч. и противовирусными препаратами, что увеличивает риск отравления литием [60].

Кроме того, в двух описаниях клинических случаев [61, 62] продемонстрирован токсический эффект лития у пациентов с COVID-19. Среди возможных объяснений развития отравления этим металлом авторы указывают сниженное потребление жидкости, обезвоживание, ослабленную функцию почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и подчеркивают необходимость определения уровня этого металла у всех принимающих литий пациентов с COVID-19, особенно из группы высокого риска (пожилые, лица с коморбидностью и полипрагмазией) [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая данные литературы о роли минеральных веществ в осуществлении нормальной работы иммунной системы, а также взаимное влияние изменения содержания одних веществ на другие (так, одним из наиболее значимых микроэлементов для иммунного ответа является цинк, уровень которого может меняться при изменении уровня йода, кадмия, меди и др., что может негативно сказываться на противовирусной защите организма), перспективным является определение микроэлементного статуса и при необходимости назначение препаратов, содержащих минеральные вещества, с целью профилактики и в качестве дополнительной терапии COVID-19.



Поступила / Received 28.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2022
Принята в печать / Accepted 25.07.2022

Список литературы / References

1. Story MJ. Essential sufficiency of zinc, ω -3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D and magnesium for prevention and treatment of COVID-19, diabetes, cardiovascular diseases, lung diseases and cancer. *Biochimie*. 2021;187:94–109. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.05.013>.
2. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2021;10(1):33. <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00123-w>.
3. Юшук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. (ред.) *Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний*. М.: Практика; 2019. 536 с.
4. Yushchuk N.D., Maev I.V., Gurevich K.G. (eds.). *Healthy lifestyle and disease prevention*. Moscow: Praktika; 2019. 536 p. (In Russ.)
5. Беликина Д.В., Малышева Е.С., Петров А.В., Некрасова Т.А., Некаева Е.С., Лаврова А.Е. и др. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений. *Современные технологии в медицине*. 2020;(5):6–18. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>.
6. Belikina D.V., Malysheva E.S., Petrov A.V., Nekrasova T.A., Nekeeva E.S., Lavrova A.E. et al. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovremennye Tehnologii v Meditsine*. 2020;(5):6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>.
7. Ng W.H., Tipih T., Makoah N.A., Vermeulen J.G., Goedhals D., Sempa J.B. et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*. 2021;12(1):e03647–20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>.
8. Cheng S., Zhao Y., Wang F., Chen Y., Kaminga A.C., Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e24971. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024971>.
9. Jeong I.K., Yoon K.H., Lee M.K. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108303. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108303>.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;(3):131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
11. Gromova O.A., Torshin I.Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;(3):131–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
12. Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020;12(11):3361. <https://doi.org/10.3390/nu12113361>.
13. Bae M., Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020;25(22):5346. <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>.
14. Zeng H.L., Yang Q., Yuan P., Wang X., Cheng L. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. *FASEB J*. 2021;35(3):e21392. <https://doi.org/10.1096/fj.202002346RR>.
15. Samad N., Sodunke T.E., Abubakar A.R., Jahan I., Sharma P., Islam S. et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res*. 2021;14:527–550. <https://doi.org/10.2147/JIR.S295377>.
16. Doboszewska U., Wlaż P., Nowak G., Młyniec K. Targeting zinc metalloenzymes in coronavirus disease 2019. *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4887–4898. <https://doi.org/10.1111/bph.15199>.
17. Razzaque M.S. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(3):175–181. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.175>.
18. Moghaddam A., Heller R.A., Sun Q., Seelig J., Cherkezov A., Seibert L. et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(7):2098. <https://doi.org/10.3390/nu12072098>.
19. Zhang J., Taylor E.W., Bennett K., Saad R., Rayman M.P. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1297–1299. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa095>.
20. Bermanno G., Méplan C., Mercer D.K., Hesketh J.E. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2021;125(6):618–627. <https://doi.org/10.1017/S0007114520005128>.
21. 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).
22. Habib H.M., Ibrahim S., Zaim A., Ibrahim W.H. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother*. 2021;136:111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>.
23. Hackler J., Heller R.A., Sun Q., Schwarzer M., Diegmann J., Bachmann M. et al. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients*. 2021;13(6):1898. <https://doi.org/10.3390/nu13061898>.
24. Raha S., Mallick R., Basak S., Duttaroy A.K. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med Hypotheses*. 2020;142:109814. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109814>.
25. de Almeida Brasiel P.G. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:65–66. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.003>.
26. Dharmalingam K., Birdi A., Tomo S., Sreenivasulu K., Charan J., Yadav D. et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(4):1–11. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00961-6>.
27. Ansari R.A., Rabi K.M. Oxidative Cascade Prognosis, Antioxidants & Selected Trace Elements in COVID-19. *Open Journal of Applied Sciences*. 2020;10:688–700. <https://doi.org/10.4236/ojapps.2020.1011048>.
28. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;(4):318–325. <https://doi.org/10.15690/vramn1360>.
29. Darenkaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. COVID-19: Oxidative Stress and the Relevance of Antioxidant Therapy. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;(4):318–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1360>.
30. Muhammad Y., Kani Y.A., Iliya S., Muhammad J.B., Binji A., El-Fulaty Ahmad A. et al. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med*. 2021;9:2050312121991246. <https://doi.org/10.1177/2050312121991246>.
31. Zeng H.L., Zhang B., Wang X., Yang Q., Cheng L. Urinary trace elements in association with disease severity and outcome in patients with COVID-19. *Environ Res*. 2021;194:110670. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110670>.
32. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., Aaseth J., Chernova L.N., Belyaev V.E. et al. Serum Zinc, Copper, and Other Biomarkers Are Associated with COVID-19 Severity Markers. *Metabolites*. 2021;11(4):244. <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>.
33. Shrivastava R., Upreti R.K., Seth P.K., Chaturvedi U.C. Effects of chromium on the immune system. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;34(1):1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2002.tb00596.x>.
34. Terpiłowska S., Siwicki A.K. Chromium(III) and iron(III) inhibits replication of DNA and RNA viruses. *Biomol*. 2017;30(4):565–574. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0027-9>.
35. Higashiyama M., Sugita A., Koganei K., Wanatabe K., Yokoyama Y., Uchino M. et al. Management of elderly ulcerative colitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2019;54(7):571–586. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01580-y>.
36. Akiyama H. Aging well: an update. *Nutr Rev*. 2020;78(12 Suppl):3–9. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa084>.
37. Amengual O., Atsumi T. COVID-19 pandemic in Japan. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):1–5. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04744-9>.
38. Verheesen R.H., Traksel R.A.M. Iodine, a preventive and curative agent in the COVID-19 pandemic? *Med Hypotheses*. 2020;144:109860. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109860>.
39. Tamama K. Potential benefits of dietary seaweeds as protection against COVID-19. *Nutr Rev*. 2021;79(7):814–823. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa126>.
40. Fischer A.J., Lennemann N.J., Krishnamurthy S., Pócsa P., Durairaj L., Launsbach J.L. et al. Enhancement of respiratory mucosal antiviral defenses by the oxidation of iodide. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(4):874–881. <https://doi.org/10.1165/rcmb.1010-0329OC>.
41. Hoang B.X., Hoang H.Q., Han B. Zinc iodide in combination with Dimethyl Sulfoxide for treatment of SARS-CoV-2 and other viral infections. *Med Hypotheses*. 2020;143:109866. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109866>.
42. Тутельян В.А., Онищенко Г.Г., Гуревич К.Г., Погожева А.В. *Здоровое питание: роль БАД*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 480 с.
43. Tutelyan V.A., Onishchenko G.G., Gurevich K.G., Pogozheva A.V. *Healthy nutrition: the role of dietary supplements*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 480 p. (In Russ.)
44. Stathis C., Victoria N., Loomis K., Nguyen S.A., Eggers M., Septimus E., Safdar N. Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic. *Future Microbiol*. 2021;16(2):119–130. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0286>.
45. Burton M.J., Clarkson J.E., Goulao B., Glenn A.M., McBain A.J., Schilder A.G. et al. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD013627. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013627.pub2>.
46. Kronbichler A., Effenberger M., Eisenhut M., Lee K.H., Shin J.I. Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102570. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102570>.
47. Domingo J.L., Marquès M. The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19: A review. *Food Chem Toxicol*. 2021;152:112161. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112161>.
48. Skalny A.V., Lima T.R.R., Ke T., Zhou J.C., Bornhorst J., Alekseenko S.I. et al. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases. *Food Chem Toxicol*. 2020;146:111809. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111809>.

44. Sorahan T., Lister A., Gilthorpe M.S., Harrington J.M. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946–92. *Occup Environ Med.* 1995;52(12):804–812. <https://doi.org/10.1136/oem.52.12.804>.
45. Oh C.M., Oh I.H., Lee J.K., Park Y.H., Choe B.K., Yoon T.Y., Choi J.M. Blood cadmium levels are associated with a decline in lung function in males. *Environ Res.* 2014;132:119–25. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.008>.
46. Park S.K., Sack C., Sirén M.J., Hu H. Environmental Cadmium and Mortality from Influenza and Pneumonia in U.S. Adults. *Environ Health Perspect.* 2020;128(12):127004. <https://doi.org/10.1289/EHP7598>.
47. Шинетова Л.Е., Бекеева С.А. Современные представления о влиянии различных форм ртути на организм. *Вестник КазНМУ.* 2017;(1):370–375. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-vliyaniy-razlichnyh-form-rtuti-na-organizm/viewer>. Shinetova L.E., Bekeeva S.A. Modern ideas about the effect of various forms of mercury on the body. *Vestnik KazNMU.* 2017;(1):370–375. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-vliyaniy-razlichnyh-form-rtuti-na-organizm/viewer>.
48. Pollard K.M., Cauvi D.M., Toomey C.B., Hultman P., Kono D.H. Mercury-induced inflammation and autoimmunity. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019;1863(12):129299. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.02.001>.
49. Kuraš R., Janasik B., Wąsowicz W., Stanisławska M. Revision of reciprocal action of mercury and selenium. *Int J Occup Med Environ Health.* 2018;31(5):575–592. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01278>.
50. Kaczyńska K., Walski M., Szereda-Przestaszewska M. Long-term ultrastructural indices of lead intoxication in pulmonary tissue of the rat. *Microsc Microanal.* 2015;19(6):1410–1415. <https://doi.org/10.1017/S1431927615013305>.
51. Шестова Г.В., Ливанов Г.А., Осташенко Ю.Н., Иванова Т.М., Сизова К.В. Опасность хронических отравлений свинцом для здоровья населения. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2012;(4):65–76. Режим доступа: <https://j-mes.ru/arkhiv-zhurnalov/4-2012-dekabr/>. Shestova G.V., Livanov G.A., Ostapenko Yu.N., Ivanova T.M., Sizova K.V. The danger of chronic lead poisoning to public health. *Extreme Medicine.* 2012;(4):65–76. (In Russ.) Available at: <https://j-mes.ru/arkhiv-zhurnalov/4-2012-dekabr/>.
52. Chowdhury T., Roymahapatra G., Mandal S.M. In Silico Identification of a Potent Arsenic Based Approved Drug Darinaparsin against SARS-CoV-2: Inhibitor of RNA Dependent RNA polymerase (RdRp) and Essential Proteases. *Infect Disord Drug Targets.* 2021;21(4):608–618. <https://doi.org/10.2174/1871526520666200727153643>.
53. Barh D., Tiwari S., Weener M.E., Azevedo V., Góes-Neto A., Gromiha M.M., Ghosh P. Multi-omics-based identification of SARS-CoV-2 infection biology and candidate drugs against COVID-19. *Comput Biol Med.* 2020;126:104051. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.104051>.
54. Shahzad B., Mughal M.N., Tanveer M., Gupta D., Abbas G. Is lithium biologically an important or toxic element to living organisms? An overview. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(1):103–115. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7898-0>.
55. Spuch C., López-García M., Rivera-Baltanás T., Rodríguez-Amorim D., Olivares J.M. Does Lithium Deserve a Place in the Treatment Against COVID-19? A Preliminary Observational Study in Six Patients, Case Report. *Front Pharmacol.* 2020;11:557629. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.557629>.
56. Murru A., Manchia M., Hajek T., Nielsen R.E., Rybakowski J.K., Sani G. et al. Lithium's antiviral effects: a potential drug for CoVid-19 disease? *Int J Bipolar Disord.* 2020;8(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00191-4>.
57. Nowak J.K., Walkowiak J. Lithium and coronavirus infections. A scoping review. *F1000Res.* 2020;9:93. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22299.2>.
58. Gómez-Bernal G. Lithium for the 2019 novel coronavirus. *Med Hypotheses.* 2020;142:109822. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109822>.
59. Bach R.O. Lithium and viruses. *Med Hypotheses.* 1987;23(2):157–170. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(87\)90152-6](https://doi.org/10.1016/0306-9877(87)90152-6).
60. Rajkumar R.P. Lithium as a candidate treatment for COVID-19: Promises and pitfalls. *Drug Dev Res.* 2020;81(7):782–785. <https://doi.org/10.1002/ddr.21701>.
61. Suwanwongse K., Shabarek N. Lithium Toxicity in Two Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Cureus.* 2020;12(5):e8384. <https://doi.org/10.7759/cureus.8384>.
62. Danışman Sonkurt M., Sonkurt H.O. Lithium Intoxication in COVID-19: A Case Report. *Psychiatr Danub.* 2021;33(2):248–249. <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.248>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Шарипова М.М., Романов А.О., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г.

Написание текста – Шарипова М.М., Романов А.О.

Обзор литературы – Шарипова М.М., Романов А.О., Ивкина М.В.

Редактирование – Архангельская А.Н., Гуревич К.Г.

Contribution of authors:

Concept of the article – Maisiyat M. Sharipova, Alexey O. Romanov, Mariia V. Ivkina, Anna N. Arkhangelskaia, Konstantin G. Gurevich

Text development – Maisiyat M. Sharipova, Alexey O. Romanov

Literature review – Maisiyat M. Sharipova, Alexey O. Romanov, Mariia V. Ivkina

Editing – Anna N. Arkhangelskaia, Konstantin G. Gurevich

Информация об авторах:

Шарипова Майсият Магомедовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; maisiyat@bk.ru

Романов Алексей Олегович, преподаватель кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; alexseu23ru@gmail.com

Ивкина Мария Валентиновна, к.м.н., старший преподаватель кафедры нормальной физиологии и медицинской физики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; terekhova_m@mail.ru

Архангельская Анна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; cattiva@list.ru

Гуревич Константин Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; kgurevich@mail.ru

Information about the authors:

Maisiyat M. Sharipova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; maisiyat@bk.ru

Alexey O. Romanov, Teacher of the UNESCO Department “Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; alexseu23ru@gmail.com

Mariia V. Ivkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Teacher of the Department of Normal Physiology and Medical Physics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; terekhova_m@mail.ru

Anna N. Arkhangelskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the UNESCO Department “Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; cattiva@list.ru

Konstantin G. Gurevich, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the UNESCO Department “Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; kgurevich@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния органов дыхания

Д.И. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Дыхательная система является главной мишенью новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемой вирусом SARS-CoV-2. Во временных методических рекомендациях Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (14-я версия от 27.12.2021 г.) подробно рассматривается пневмония при COVID-19. Вопросы течения других заболеваний органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) рассматриваются в них предельно кратко. Другие заболевания и патологические состояния органов дыхания оставлены без внимания. В федеральных клинических рекомендациях «Бронхиальная астма», «Хроническая обструктивная болезнь легких», «Внебольничная пневмония у взрослых», опубликованных в 2021 г., не обсуждаются вопросы течения данных заболеваний в контексте пандемии COVID-19. Проведен поиск литературы о связи основных заболеваний и патологических состояний органов дыхания с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в электронных поисковых системах PubMed и Scopus. Найденные литературные источники свидетельствуют, что новая коронавирусная инфекция COVID-19, безусловно, оказывает специфическое, чаще негативное, влияние на дыхательную систему в целом и на отдельные заболевания органов дыхания и патологические состояния в частности. Однако это влияние порой неоднозначное. Так, пациенты с ХОБЛ, наряду с пациентами с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, другими сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, относятся к уязвимой группе населения во время пандемии COVID-19, но при этом отмечено снижение частоты обострений ХОБЛ во время пандемии, особенно госпитализаций в связи с тяжелыми обострениями. В ряде метаанализов и систематических обзоров показано, что риск заражения COVID-19 у лиц, страдающих бронхиальной астмой, ниже, чем у пациентов без астмы. Отсутствует связь бронхиальной астмы и с более тяжелым течением и худшим прогнозом COVID-19. Взаимоотношения заболеваний/патологических состояний органов дыхания и COVID-19, таким образом, требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, нагноительные заболевания легких, эмфизема легких, дефицит альфа-1-антитрипсина, идиопатический легочный фиброз, легочная гипертензия, плеврит, пневмоторакс

Для цитирования: Трухан Д.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния органов дыхания. *Медицинский совет.* 2022;16(18):154–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New coronavirus infection (COVID-19) and respiratory diseases / pathological conditions

Dmitry I. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

The respiratory system is the main target of the novel coronavirus infection (COVID19) spread by the SARS-CoV-2 virus. The interim guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)" (14th version of December 27, 2021) discuss pneumonia in COVID-19 in detail. The issues of the course of other respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease-COPD, bronchial asthma) are considered in them very briefly. Other diseases and pathological conditions of the respiratory organs are ignored. The federal clinical guidelines Bronchial Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Community-Acquired Pneumonia in Adults published in 2021 do not discuss the course of these diseases in the context of the COVID-19 pandemic. A search was made for literature on the association of major diseases and pathological conditions of the respiratory organs with the new coronavirus infection COVID-19 in the electronic search engines PubMed and Scopus. The literature sources found indicate that the new coronavirus infection COVID-19 certainly has a specific, often negative, effect on the respiratory system as a whole, and in particular, on certain respiratory diseases and pathological conditions. However, this influence is sometimes ambiguous. Thus, patients with COPD, along with patients with arterial hypertension, diabetes mellitus, and other cardiovascular and cerebrovascular diseases, belong to a vulnerable group of the population during the COVID-19 pandemic, but there was a decrease in the frequency of exacerbations of COPD during the pandemic, especially hospitalizations. due to severe exacerbations. A number of meta-analyses and systematic reviews have shown that the risk of contracting COVID-19 in people with asthma is lower

than in people without asthma. There is no association between asthma and a more severe course and worse prognosis of COVID-19. The relationship of diseases/pathological conditions of the respiratory system and COVID-19, therefore, requires further study and clarification.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, suppurative lung disease, pulmonary emphysema, alpha-1 antitrypsin deficiency, idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, pleurisy, pneumothorax

For citation: Trukhan D.I. New coronavirus infection (COVID-19) and respiratory diseases / pathological conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):154–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дыхательная система является главной мишенью новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемой вирусом SARS-CoV-2.

Во временных методических рекомендациях Минздрава «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (14-я версия от 27.12.2021 г.) [1] подробно рассматривается пневмония при COVID-19. Вопросы течения других заболеваний органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма) рассматриваются в них предельно кратко. В федеральных клинических рекомендациях «Бронхиальная астма», «Хроническая обструктивная болезнь легких», «Внебольничная пневмония у взрослых», опубликованных в 2021 г., не рассматриваются вопросы течения данных заболеваний в контексте COVID-19 [2–4].

Нами проведен поиск литературы о связи основных заболеваний и патологических состояний органов дыхания с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в электронных поисковых системах PubMed и Scopus.

Ниже приводятся полученные в результате поиска первые обобщения и гипотезы о возможных механизмах влияния коронавирусной инфекции на дыхательную систему в целом и на отдельные заболевания органов дыхания и патологические состояния в частности.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [3].

Пациенты с ХОБЛ, наряду с пациентами с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, другими сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, относятся к уязвимой группе населения во время пандемии COVID-19 [5].

В метаанализе и систематическом обзоре 217 обсервационных исследований из 26 стран с участием 624 986 паци-

ентов [6] отмечено, что ХОБЛ была самым сильным предиктором тяжести COVID-19, госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертности по сравнению с другими коморбидными заболеваниями и состояниями.

У пациентов с ХОБЛ и курильщиков в дыхательных путях повышены уровни АПФ2, являющегося рецептором проникновения вируса. В метаанализе 11 исследований [7] показано, что у этой категории относительный риск тяжелого течения COVID-19 составляет 4,38 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,34–8,20). В другом метаанализе [8], включавшем 7 исследований (в общей сложности 1 592 пациента с COVID-19), также подчеркивается, что ХОБЛ достоверно связана с тяжелым течением COVID-19 (относительный риск 5,69; 95% ДИ 2,49–13,0). Пациенты с ХОБЛ с большей вероятностью нуждаются в поддержке отделения интенсивной терапии и имеют более высокую смертность по сравнению с другими группами пациентов.

В метаанализе 30 исследований [9] с участием 21 309 пациентов (из них 1 465 с ХОБЛ) показано, что госпитализированные пациенты с COVID-19 с ХОБЛ имели более высокий риск смерти по сравнению с пациентами без ХОБЛ (ОР = 2,29; 95% ДИ 1,79–2,93).

В другом метаанализе [10] 37 исследований с общим числом участников 1 678 992 человека было отмечено, что совокупный относительный риск госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов с ХОБЛ составляет 1,37 (95% ДИ 1,29–1,46). При госпитализации в отделение интенсивной терапии относительный риск у пациентов с ХОБЛ составил 1,22 (95% ДИ 1,04–1,42). Для смертности относительный риск составил 1,25 (95% ДИ 1,08–1,34) для пациентов с ХОБЛ. Совокупный риск смертности, измеренный с помощью регрессии Кокса, составил для ХОБЛ 1,30 (95% ДИ 1,17–1,44). Авторы отмечают, что ХОБЛ в значительной степени связана с госпитализацией в связи с COVID-19, госпитализацией в отделение интенсивной терапии и смертностью. Лица с ХОБЛ должны принимать меры предосторожности, чтобы ограничить риск воздействия COVID-19, чтобы свести на нет эти потенциальные последствия.

Еще в одном метаанализе и систематическом обзоре [11] также отмечена повышенная вероятность смертности у пациентов с COVID-19 с ранее существовавшей ХОБЛ (ОР = 3,18, 95% ДИ 2,11–4,80). Кроме того, сводная оценка связи между существовавшей ранее ХОБЛ и тяжестью течения COVID-19 также была значимой (ОР = 3,63, 95% ДИ 2,48–5,31).

В метаанализе канадских ученых [12] отмечено, что в совокупности ХОБЛ ассоциировалась с повышенными шансами госпитализации ($OR = 4,23$, 95% доверительный интервал [ДИ] 3,65–4,90), госпитализации в ОИТ ($OR = 1,35$, 95% ДИ 1,02–1,78) и смертностью ($OR = 2,47$, 95% ДИ 2,18–2,79).

Прогностически важным аспектом может быть прекращение курения у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [13].

Во временных методических рекомендациях Минздрава «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1] указано, что при выявлении у пациента с ХОБЛ COVID-19 развитие дыхательной недостаточности может прогрессировать быстрее, что требует особого наблюдения за этими пациентами и оценки уровня газообмена. В период лечения требуется продолжение базисной терапии бронхолитиками длительного действия, если они не были назначены, их необходимо ввести в общую схему. Ингаляционные ГКС должны использоваться в виде дозированных аэрозолей или порошков.

Небулайзерная терапия должна избегаться и применяться лишь по жизненным показаниям с соблюдением мер предосторожности распространения инфекции через аэрозоль. Системные ГКС должны применяться по правилам лечения обострения ХОБЛ.

В метаанализе и систематическом обзоре международной исследовательской группы [14] отмечено снижение частоты обострений ХОБЛ во время пандемии коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), особенно госпитализаций в связи с тяжелыми обострениями. Совокупный коэффициент госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в период пандемии составил 0,50 (95% ДИ 0,44–0,57), что, по мнению авторов, связано со снижением частоты других респираторных вирусных инфекций, провоцирующих обострения.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [2].

В настоящее время в целом ряде метаанализов и систематических обзоров показано, что риск заражения COVID-19 ниже, чем у пациентов без астмы, бронхиальная астма не связана с более тяжелым течением и худшим прогнозом COVID-19, риск смерти ниже, чем у пациентов без астмы [15–19].

В систематическом обзоре и метаанализе на основе пяти основных баз данных, включая базу данных ВОЗ по COVID-19, за период с 1 декабря 2019 г. по 11 июля 2021 г. в исследованиях с контрольной (не страдающей астмой) группой относительный риск развития COVID-19

у пациентов с бронхиальной астмой составил 0,83 (95% ДИ 0,73–0,95, $p = 0,01$) [15].

В другом метаанализе и систематическом обзоре [16], в который было включено 57 исследований с общим размером выборки 587 280 человек, отмечено, что распространенность астмы среди инфицированных COVID-19 составила 7,46% (95% ДИ = 6,25–8,67). Нетяжелая астма встречалась чаще, чем тяжелая (9,61% против 4,13%). Объединенный анализ показал снижение относительного риска заражения COVID-19 на 14% (95% ДИ = 0,80–0,94; $p < 0,0001$) и снижение госпитализации с COVID-19 на 13% (95% ДИ = 0,77–0,99, $p = 0,03$) для людей с астмой по сравнению с теми, у кого ее нет. Не отмечено существенной разницы в комбинированном риске необходимости госпитализации в ОИТ и/или искусственной вентиляции легких для людей с астмой ($OR = 0,87$, 95% ДИ = 0,94–1,37; $p = 0,19$) и риске смерти от COVID-19 ($OR = 0,87$; 95% ДИ = 0,68–1,10; $p = 0,25$).

В метаанализе и систематическом обзоре [17] на основании 131 исследования (410 382 пациента) отмечена большая вариабельность распространенности сопутствующей астмы среди пациентов с COVID-19 в разных странах или регионах в диапазоне от 1,1 до 16,9%. Авторами не было обнаружено существенной разницы в распространенности астмы между госпитализированными и негоспитализированными ($OR = 1,15$; 95% ДИ, 0,92–1,43), тяжелой и нетяжелой ($OR = 1,21$; 95% ДИ, 0,92–1,57), отделениями интенсивной и неинтенсивной терапии ($OR = 1,19$; 95% ДИ, 0,92–1,54), умершими и выжившими ($OR = 0,90$; 95% ДИ, 0,73–1,11), интубацией/механической вентиляцией и неинтубацией/механической вентиляцией ($OR = 0,91$; 95% ДИ, 0,71–1,17) у пациентов с COVID-19. Пациенты с астмой имеют более низкий риск смерти по сравнению с пациентами без астмы ($OR = 0,65$; 95% ДИ 0,43–0,98). Бронхиальная астма не была связана с повышенным риском интубации или искусственной вентиляции легких ($OR = 1,03$; 95% ДИ 0,72–1,46).

В другом метаанализе и систематическом обзоре [18] отмечено, что совокупная распространенность астмы у пациентов с COVID-19 во всем мире составила 8,3% (95% ДИ, 7,6–9,0) на основании 116 статей (119 исследований) с 403 392 случаями. Совокупный относительный риск, основанный на скорректированных оценках, показал, что бронхиальная астма была в значительной степени связана со сниженным риском смертности у пациентов с COVID-19 ($OR = 0,80$, 95% ДИ 0,74–0,86).

В метаанализе на основе 62 исследований с 2 457 205 случаями [19], в которых сообщалось о скорректированных оценках эффекта, у пациентов с COVID-19 с бронхиальной астмой был значительно снижен риск смертности по сравнению с пациентами без нее (15 когортных исследований: 829 670 пациентов, объединенный коэффициент риска = 0,88, 95% доверительный интервал [ДИ], 0,82–0,95, $p < 0,001$), 34 когортных исследования: 1 008 015 пациентов, $OR = 0,88$ (95% ДИ, 0,82–0,94, $p = 0,011$) и 11 перекрестных исследований: 1 134 738 пациентов, $OR = 0,87$, 95% ДИ, 0,78–0,97, $p = 0,075$). Анализ подгрупп, основанный на типах скорректированных фак-

торов, показал, что у пациентов с COVID-19 с бронхиальной астмой был значительно снижен риск смертности среди исследований с поправкой на демографические, клинические и эпидемиологические переменные (ОР = 0,87, 95% ДИ, 0,83–0,92, $p = 0,013$).

Во временных методических рекомендациях Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (14-я версия от 27.12.2021 г.) [1] указано, что при выявлении COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой базисная терапия, в т. ч. топическими ГКС, должна сохраняться в том же объеме, что и до заболевания. Лечение обострений бронхиальной астмы проводится по общим правилам. Ингаляционные ГКС должны использоваться в виде дозированных аэрозолей или порошков. Небулайзерная терапия должна избегаться и применяться лишь по жизненным показаниям с соблюдением мер предосторожности распространения инфекции через аэрозоль. Если пациент применял биологическую терапию, ему необходимо продолжение этого лечения, т. к. противопоказаний для введения препаратов иммунобиологической терапии нет.

НАГНОИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

К нагноительным заболеваниям легких относятся абсцесс легкого, гангрена легкого, гангренозный абсцесс, бронхоэктатическая болезнь. Абсцесс легкого – гнойный или гнилостный распад легочной ткани, локализованный в пределах сегмента с образованием одной или нескольких полостей. Острый абсцесс с перифокальной воспалительной инфильтрацией легочной ткани может перейти в хроническую форму (срок – более 2 мес.) с образованием плотной пиогенной оболочки (формирование капсулы абсцесса). Бронхоэктатическая болезнь – приобретенное заболевание, характеризующееся локализованным хроническим нагноительным процессом (гнойным эндобронхитом) в необратимо измененных (расширенных, деформированных) и функционально неполноценных бронхах, преимущественно нижних отделов легких [20].

В ретроспективном исследовании французских пульмонологов [21] отмечено, что у 17 из 119 пациентов (14%) с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и вентилятор-ассоциированной пневмонией развился абсцесс легкого. Исследователи выделили ряд характеристик абсцесса легкого у пациентов с COVID-19: 1) доля пациентов, получавших ГКС, не отличалась между пациентами с абсцессом легкого и без него; 2) большинство абсцессов легкого были полимикробными, основными возбудителями были *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*; 3) преимущественная локализация – правая нижняя доля; 4) у 3 больных была сопутствующая тромбоэмболия легочной артерии или тромбоз в зоне абсцесса легкого; 5) абсцесс легкого был ретроспективно виден на рентгенограмме грудной клетки у 29% больных.

Описаны клинические случаи развития отсроченного абсцесса легкого как осложнения тяжелой пневмонии, вызванной инфекцией COVID-19 [22–24].

В настоящее время нет единой точки зрения о связи бронхоэктазов с инфекцией COVID-19. Ряд авторов отмечают, что бронхоэктазы, связанные с COVID-19, являются редкой находкой и не являются обычно описываемым последствием заболевания [25]. Другие рассматривают бронхоэктазы как один из показателей тяжелой коронавирусной пневмонии [26] и как долгосрочное последствие пневмонии [27]. Чаще бронхоэктазы обнаруживаются в нижних долях легких [28]. У выживших пациентов после COVID-19 с ОРДС может развиваться тракционная бронхоэктазия, которая может полностью рассосаться у большинства пациентов [29]. В отдельных случаях развивается легочный фиброз с тракционными бронхоэктазами, обозначенный в литературе как «постковидно-интерстициальное заболевание легких» [30].

ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ, ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

Эмфизема легких – синдромное понятие, характеризующееся необратимым увеличением воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, связанное с деструкцией стенок ацинуса [31]. Ранее эмфизема легких рассматривалась как осложнение заболеваний органов дыхания и в ряде случаев как самостоятельное заболевание. В дальнейшем понятие «эмфизема легких» вошло в понятие «хроническая обструктивная болезнь легких». В настоящее время «эмфизема легких» рассматривается шире – в рамках дефицита альфа-1-антитрипсина (A1AT). Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) – генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью A1AT в сыворотке крови и проявляющееся в виде хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы легких, поражения печени и сосудов [32].

Изучение эпидемиологической корреляции между A1AT и COVID-19, проведенное на основе эпидемиологических данных из 68 стран мира, продемонстрировало, что распространенность дефицита A1AT коррелировала с эпидемиологической картиной COVID-19. Так, в странах с высокой распространенностью дефицита A1AT после первоначального подъема ежедневное число больных и смертей сохранялось на высоком уровне в течение более 6 мес. без признаков снижения. В странах с низкой распространенностью дефицита AAT после первой волны эпидемии число смертей постоянно снижалось, а количество больных оставалось прежним или даже увеличивалось, что приводило к снижению уровня летальности [33].

Португальские исследователи отмечают, что пациенты с тяжелой формой A1AT (Pi*ZZ и/или низкий уровень A1AT в сыворотке) могут быть особенно восприимчивой к COVID-19 популяцией [34]. Высокую частоту инфекции SARS-CoV-2 среди лиц с выраженным дефицитом A1AT отметили и итальянские авторы [35]. Вместе с тем немецкие исследователи отмечают, что наиболее распространенные легкие генотипы A1AT не связаны ни с повышением уровня инфицирования SARS-CoV-2, ни с увеличением смертности от SARS-CoV-2 [36].

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) – группа интерстициальных заболеваний легких неизвестной этиологии, сходными признаками которых являются: преимущественное поражение интерстициальной ткани, прогрессирующий фиброзирующий процесс в легких, сопровождающийся нарастающей с течением времени инспираторной одышкой и рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии; возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии [37].

Текущие клинические и эпидемиологические исследования демонстрируют, что у пациентов с COVID-19 возможным осложнением может быть развитие легочного фиброза, а пациенты с ИЛФ, в свою очередь, могут подвергаться более высокому риску заражения COVID-19, чем здоровые люди. ИЛФ рассматривается в качестве важного фактора риска, ведущего к развитию и более тяжелому течению COVID-19 [38, 39].

Ряд авторов высказывают предположение, что патогенез COVID-19, осложненного цитокиновым штормом и ОРДС, аналогичен патогенезу ИЛФ [38, 40].

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

Легочная гипертензия – патофизиологическое состояние, для которого характерно повышение давления в легочной артерии, ассоциированное с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибелью пациентов.

В клинических рекомендациях 2020 г. уточняется, что легочная гипертензия – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца [41].

При COVID-19 прямое поражение паренхимы легких и дисфункция легочной микроциркуляции могут привести к легочной гипертензии (ЛГ) [42].

Американские исследователи отметили, что у пациентов, умерших от COVID-19, были обнаружены утолщенные стенки легочных сосудов, что является важным признаком легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В то же время подобные признаки ремоделирования легочных сосудов не были обнаружены у пациентов, умерших от SARS-CoV-1 во время вспышки SARS 2002–2004 гг. или в результате заражения гриппом H1N1 [43]. В заключение авторы исследования высказали гипотезу, что SARS-CoV-2 является еще одним вирусом, способным вызывать повышенную восприимчивость инфицированных лиц к развитию ЛАГ в будущем [43].

Ретроспективное когортное исследование, проведенное американскими учеными, продемонстрировало, что дисфункция правого желудочка, легочная гипертензия и недостаточность трехстворчатого клапана (от умеренной до тяжелой степени) были связаны с повышенным риском 30-дневной стационарной летальности при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [44].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный итальянскими учеными [45], были направлены на описание особенностей легочной гипертензии правожелудочковой недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19) и оценку их влияния на смертность. Авторами было проанализировано 1 450 пациентов, половина из них находилась на инвазивной вентиляции легких. Первичной конечной точкой была смертность при наиболее длительном последующем наблюдении. Смертность составила 48,5% по сравнению с 24,7% у пациентов с нарушением правого желудочка или без него (ОР = 3,10; 95% ДИ 1,72–5,58; $p = 0,0002$), 56,3% по сравнению с 30,6% у пациентов с поражением правого желудочка или без него. Дилатация правого желудочка (ОР = 2,43; 95% ДИ 1,41–4,18; $p = 0,001$) и 52,9% против 14,8% у пациентов с легочной гипертензией или без нее (ОР = 5,75; 95% ДИ 2,67–12,38; $p < 0,001$). Еще в одном систематическом обзоре и метаанализе [42] итальянских ученых показано, что тяжесть течения инфекции COVID-19 была связана с повышенной распространенностью дисфункции правого желудочка при метарегрессии, которая в свою очередь была связана с повышенной вероятностью смерти от всех причин (ОР = 3,32, 95% ДИ 1,94–5,70).

Систематический обзор и метаанализ [46] французских и канадских ученых продемонстрировал повышенный риск венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ОР = 3,10; 95% ДИ 1,54–6,23).

В метаанализе [47] французских ученых изучались факторы риска венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19. Авторами выявлена связь венозной тромбоэмболии с пиком D-димера (ОР = 5,83, 95% ДИ 3,18–10,70), продолжительностью госпитализации (ОР = 7,09, 95% ДИ 3,41–14,73) и интубации (ОР = 2,61, 95% ДИ 1,94–3,51), с уровнем СРБ (ОР = 1,83, 95% ДИ 1,32–2,53), D-димером (ОР = 4,58, 95% ДИ 2,52–8,50), тропонином Т (ОР = 8,64, 95% ДИ 3,25–22,97) и потребностью в инотропных препаратах (ОР = 1,67, 95% ДИ 1,15–2,43). Традиционные факторы риска (онкологический анамнез, предшествующие случаи ВТЭ, ожирение) не были связаны с венозной тромбоэмболией при COVID-19. Проведение антикоагулянтной терапии не было связано со снижением риска венозной тромбоэмболии при COVID-19.

Ретроспективное многоцентровое исследование последовательных 224 пациентов с COVID-19, госпитализированных в 7 итальянских больниц [48], показало, что ТЭЛА является относительно частым осложнением (14%) при COVID-19 и связана с повышенным риском смертности (50% против 27% у пациентов без ТЭЛА, $p = 0,010$).

Систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца и систолическое давление в легочной артерии оказались единственными параметрами, независимо связанными с возникновением ТЭЛА у пациентов с COVID-19.

Легочная гипертензия – одно из заболеваний, которое может развиваться вследствие инфекции SARS-CoV-2 у некоторых выживших после COVID-19 в рамках постковидного синдрома. Вазопрессорное, пролиферативное, провоспалительное и протромботическое действие эндотелина может встречаться при легочной гипертензии, вызванной COVID-19 [49].

В многоцентровом проспективном исследовании [50] установлено, что пациентам с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, особенно женщинам старше 65 лет и перенесшим COVID-19, в рамках мероприятий по купированию проявлений постковидного синдрома может потребоваться дополнительная психологическая поддержка из-за страха перед COVID-19, тревоги или депрессии.

ПЛЕВРИТ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

Плеврит – воспаление плевральных листков, сопровождающееся образованием на их поверхности фибриновых наложений (сухой, фибринозный плеврит) или скоплением в плевральной полости жидкости (экссудативный плеврит) [31].

В систематическом обзоре и метаанализе [51] результатов рентгенографии грудной клетки при COVID-19 отмечено, что в отличие от паренхиматозных аномалий плевральный выпот встречается при новой коронавирусной инфекции редко (6%, 95% ДИ: 1–16%).

В литературе имеются единичные описания диагностики плеврита у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, у которых развился миоперикардит [52]. Описаны клинические случаи развития миоперикардита с плевритом через неделю после вакцинации 1-й дозой мРНК вакцины AstraZeneca COVID-19 [53] и плеврита у пациентки с болезнью Стилла (ювенильным идиопатическим артритом) также через неделю после введения первой дозы вакцины ChAdOx1 nCoV-19 разработки Оксфордского университета и производства AstraZeneca [54].

ПНЕВМОТОРАКС И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)

Пневмоторакс – наличие воздуха в плевральной полости [31].

В систематическом обзоре и метаанализе результатов рентгенографии грудной клетки при COVID-19 отмечено, что в отличие от паренхиматозных аномалий пневмоторакс (1%, 95% ДИ: 0–3%) встречается редко [55]. В педиатрической практике при проведении КТ в метаанализе 37 публикаций (1 747 детей) пневмоторакс был отмечен лишь в двух случаях [56].

В систематическом обзоре среди девяти обсервационных исследований частота пневмоторакса у госпитализированных пациентов с COVID-19 низкая и составляет 0,3%. Однако частота пневмоторакса возрастает до 12,8–23,8% у лиц, нуждающихся в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокой летальностью до 100%. Пневмоторакс, связанный с COVID-19, имеет тенденцию быть односторонним и правосторонним [57].

В ряде исследований отмечается развитие пневмоторакса, а также пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы, у пациентов с COVID-19, вследствие спонтанной баротравмы легких или слишком высокого давления в аппарате ИВЛ.

Так, в метаанализе [58], в который были включены 4 488 исследований, отмечено, что в обсервационных исследованиях баротравма зарегистрирована у 4,2% (2,4–7,3%) среди госпитализированных больных; 15,6% (11–21,8%) среди тяжелобольных и 18,4% (13–25,3%) у больных, находящихся на ИВЛ, что свидетельствует о линейной зависимости баротравмы от тяжести заболевания. Авторы отмечают, что пневмония, вызванная COVID-19, связана с более высокой частотой баротравмы. Это создает в свою очередь уникальные проблемы для управления инвазивной и неинвазивной вентиляцией.

В систематическом обзоре [59], в который было включено 71 исследование и 136 взрослых пациентов, отмечено, что большинство пациентов были мужчинами (75,2%), средний возраст 58 лет. Наиболее частым сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия, за которой следовал сахарный диабет. Более того, 12,5% пациентов курили в анамнезе, а 11,7% имели ранее существовавшие заболевания легких. Изолированный пневмоторакс (48,5%) был наиболее частым, а у 17,65% развился спонтанный пневмоторакс. Смертность составила 40%, а пожилые люди, женщины, а также страдающие ожирением и артериальной гипертензией были в группе повышенного риска.

Еще в одном систематическом обзоре [60] были рассчитаны объединенные оценки баротравмы, пневмоторакса и пневмомедиастинума. Авторами было включено 13 исследований с участием 1 814 пациентов с коронавирусной инфекцией на инвазивной вентиляции в 2019 г. и 493 пациентов с некоронавирусным заболеванием в 2019 г. В общей сложности 266/1 814 пациентов (14,7%) имели по крайней мере одно событие баротравмы (объединенные оценки, 16,1% [95% ДИ, 11,8–20,4%]). Пневмоторакс возник у 132/1 435 пациентов (объединенные оценки, 10,7%; 95% ДИ, 6,7–14,7%), тогда как пневмомедиастинум возникал у 162/1432 пациентов (объединенные оценки, 11,2%, 95% ДИ, 8,0–14,3%). Летальность при коронавирусной болезни 2019 г. у пациентов, у которых развилась баротравма, составила 111/198 пациентов (объединенные оценки, 61,6%; 95% ДИ, 50,2–73,0%). У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, не связанным с коронавирусом, в 2019 г. баротравма произошла у 31/493 пациентов (6,3%; сводные оценки, 5,7%; 95% ДИ, от -2,1% до 13,5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, найденные литературные источники свидетельствуют, что новая коронавирусная инфекция COVID-19, безусловно, оказывает специфическое, чаще негативное, влияние на дыхательную систему и отдельные заболевания органов дыхания, а также патологиче-

ские состояния. Однако это влияние порой неоднозначное, как это видно, например, в аспекте изучения взаимоотношения бронхиальной астмы и COVID-19, и требует дальнейшего изучения и уточнения.



Поступила / Received 01.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2022
Принята в печать / Accepted 04.03.2022

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. (Версия 14 от 27.12.2021 г.). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. *Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. *Chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2.
5. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf.
6. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaytsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A. et al. *Community-acquired pneumonia in adults: clinical guidelines*. 2021. (n Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf.
7. 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>.
8. Geng J., Yu X., Bao H., Feng Z., Yuan X., Zhang J. et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review With Cumulative Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:588013. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.588013>.
9. Zhao Q., Meng M., Kumar R., Wu Y., Huang J., Lian N. et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1915–1921. <https://doi.org/10.1002/jmv.25889>.
10. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med*. 2020;167:105941. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>.
11. Reyes F.M., Hache-Marliere M., Karamanis D., Berto C.G., Estrada R., Langston M. et al. Assessment of the Association of COPD and Asthma with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(10):2087. <https://doi.org/10.3390/jcm10102087>.
12. Pardhan S., Wood S., Vaughan M., Trott M. The Risk of COVID-19 Related Hospitalisation, Intensive Care Unit Admission and Mortality in People With Underlying Asthma or COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:668808. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.668808>.
13. Rabbani G., Shariful Islam S.M., Rahman M.A., Amin N., Marzan B., Robin R.C., Alif S.M. Pre-existing COPD is associated with an increased risk of mortality and severity in COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(5):705–716. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1866547>.
14. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C., Li X., Yang C.W.T., Tam A. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2021;33:100789. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100789>.
15. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
16. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National consensus statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
17. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M., Mendes R.G., Alghamdi S.M., Miravittles M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0255659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255659>.
18. Sunjaya A.P., Allida S.M., Di Tanna G.L., Jenkins C.R. Asthma and Coronavirus Disease 2019 Risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2021;2101209. <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2021>.
19. Sunjaya A.P., Allida S.M., Di Tanna G.L., Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2022;59(5):866–879. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1888116>.
20. Liu S., Cao Y., Du T., Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):693–701. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.054>.
21. Shi L., Xu J., Xiao W., Wang Y., Jin Y., Chen S. et al. Asthma in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(5):524–534. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.013>.
22. Hou H., Xu J., Li Y., Wang Y., Yang H. The Association of Asthma With COVID-19 Mortality: An Updated Meta-Analysis Based on Adjusted Effect Estimates. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3944–3968.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.016>.
23. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисшева Н.В. *Болезни органов дыхания: актуальные аспекты диагностики и лечения*. Новокузнецк; 2020. 227 с. Режим доступа: http://www.nii-kpg.ru/docs/bolezni_organov_dihaniya_2020.pdf.
24. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. *Diseases of the respiratory system: relevant aspects of diagnosis and treatment*. Novokuznetsk; 2020. 227 p. (In Russ.) Available at: http://www.nii-kpg.ru/docs/bolezni_organov_dihaniya_2020.pdf.
25. Beaucoté V., Plantefèvre G., Tirolien J.A., Desaint P., Fraissé M., Contou D. Lung Abscess in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients With Ventilator-Associated Pneumonia: A French Monocenter Retrospective Study. *Crit Care Explor*. 2021;3(7):e0482. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000482>.
26. Abdelhadi A., Kassem A., Candida Pneumonia with Lung Abscess as a Complication of Severe COVID-19 Pneumonia. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:853–861. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S342054>.
27. Zamani N., Aloosh O., Ahsant S., Yassin Z., Abkhoo A., Riahi T. Lung abscess as a complication of COVID-19 infection, a case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1130–1134. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3686>.
28. Renaud-Picard B., Gallais F., Riou M., Zouzou A., Porzio M., Kessler R. Delayed pulmonary abscess following COVID-19 pneumonia: A case report. *Respir Med Res*. 2020;78:100776. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100776>.
29. Suliman A.M., Bitar B.W., Farooqi A., Elarabi A.M., Aboukamar M.R., Abdulhadi A.S. COVID-19-Associated Bronchiectasis and Its Impact on Prognosis. *Cureus*. 2021;13(5):e15051. <https://doi.org/10.7759/cureus.15051>.
30. Peng P., Wang F., Tang Z.R., Liu X., Zhang Z.H., Song H. et al. Bronchiectasis is one of the indicators of severe coronavirus disease 2019 pneumonia. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(20):2486–2488. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001368>.
31. Martinez-Garcia M.A., Aksamit T.R., Aliberti S. Bronchiectasis as a Long-Term Consequence of SARS-CoV-2019 Pneumonia: Future Studies are Needed. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(12):739–740. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.021>.
32. Wang Y., Mao K., Li Z., Xu W., Shao H., Zhang R. Clinical study of pulmonary CT lesions and associated bronchiectasis in 115 convalescent patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in China. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021;99(3):328–331. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0522>.

29. Hu Q., Liu Y., Chen C., Sun Z., Wang Y., Xiang M. Reversible Bronchiectasis in COVID-19 Survivors With Acute Respiratory Distress Syndrome: Pseudobronchiectasis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:739857. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.739857>.
30. Singh A.K., Kumar O.P., Bansal P., Margekar S.L., Aggarwal R., Ghotekar L.R., Gupta A. Post-COVID Interstitial Lung Disease – The Looming Epidemic. *J Assoc Physicians India*. 2021;69(7):11–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34431265>.
31. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных пульмонологических симптомов и синдромов*. СПб.: СпецЛит; 2019. 176 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/differentsialnyj-diagnoz-osnovnykh-pulmonologiches>.
Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of the core pulmonary symptoms and syndromes*. St. Petersburg: SpecLit; 2019. 176 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.ru/differentsialnyj-diagnoz-osnovnykh-pulmonologiches>.
32. Белевский А.С., Гембицкая Т.Е., Демко И.В., Захарова Е.Ю., Илькович М.М., Карчевская Н.А. и др. *Эмфизема легких: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Emfizema_2021.pdf.
Belevskiy A.S., Gembitskaya T.E., Demko I.V., Zakharova E.Yu., Ilkovich M.M., Karchevskaya N.A. et al. *Pulmonary emphysema: clinical guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Emfizema_2021.pdf.
33. Yoshikura H. Epidemiological correlation between COVID-19 epidemic and prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in the world. *Glob Health Med*. 2021;3(2):73–81. <https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01068>.
34. Faria N., Inês Costa M., Gomes J., Sucena M. Alpha-1 antitrypsin deficiency severity and the risk of COVID-19: A Portuguese cohort. *Respir Med*. 2021;181:106387. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106387>.
35. Corsico A.G. COVID-19 infection in severe Alpha 1-antitrypsin deficiency: Looking for a rationale. *Respir Med*. 2021;183:106440. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106440>.
36. Schneider C.V., Strnad P. SARS-CoV-2 infection in alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2021;184:106466. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106466>.
37. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Коган Е.А., Мерзоева З.М., Петров Д.В. и др. *Идиопатический легочный фиброз: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2021.pdf.
Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Kogan E.A., Merzhoeva Z.M., Petrov D.V. et al. *Clinical Guidelines. Idiopathic pulmonary fibrosis*. 2021. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2021.pdf.
38. Shen H., Zhang N., Liu Y., Yang X., He Y., Li Q. et al. The Interaction Between Pulmonary Fibrosis and COVID-19 and the Application of Related Anti-Fibrotic Drugs. *Front Pharmacol*. 2022;12:805535. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.805535>.
39. Crisan-Dabija R., Pavel C.A., Popa I.V., Tarus A., Burlacu A. A Chain Only as Strong as Its Weakest Link*: An Up-to-Date Literature Review on the Bidirectional Interaction of Pulmonary Fibrosis and COVID-19. *J Proteome Res*. 2020;19(11):4327–4338. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00387>.
40. Burgoyne R.A., Fisher A.J., Borthwick L.A. The Role of Epithelial Damage in the Pulmonary Immune Response. *Cells*. 2021;10(10):2763. <https://doi.org/10.3390/cells10102763>.
41. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галывич А.С. и др. *Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/159_1#doc_a1.
Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S. et al. *Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/159_1#doc_a1.
42. Corica B., Marra A.M., Basili S., Cangemi R., Cittadini A., Proietti M., Romiti G.F. Prevalence of right ventricular dysfunction and impact on all-cause death in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):17774. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96955-8>.
43. Suzuki Y.J., Nikolaenko S.I., Shults N.V., Gychka S.G. COVID-19 patients may be predisposed to pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses*. 2021;147:110483. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110483>.
44. Wats K., Rodriguez D., Prins K.W., Sadiq A., Fogel J., Goldberger M. et al. Association of right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension with adverse 30-day outcomes in COVID-19 patients. *Pulm Circ*. 2021;11(2):20458940211007040. <https://doi.org/10.1177/20458940211007040>.
45. Paternoster G., Bertini P., Innelli P., Trambaiolo P., Landoni G., Franchi F. et al. Right Ventricular Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(11):3319–3324. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.04.008>.
46. Mai V., Tan B.K., Mainbourg S., Potus F., Cucherat M., Lega J.C., Provencher S. Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2021;139:106882. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2021.106882>.
47. Lobbes H., Mainbourg S., Mai V., Douplat M., Provencher S., Lega J.C. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Severe COVID-19: A Study-Level Meta-Analysis of 21 Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):12944. <https://doi.org/10.3390/ijerph182412944>.
48. Scudiero F., Silverio A., Di Maio M., Russo V., Citro R., Personeni D. et al.; Cov-IT Network. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. *Thromb Res*. 2021;198:34–39. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.11.017>.
49. Nabeh O.A., Matter L.M., Khattab M.A., Menshawey E. The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;71:102082. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102082>.
50. Wieteska-Mitek M., Szmit S., Florczyk M., Kuśmierczyk-Drosczyk B., Ryczek R., Dzienisiewicz M. et al. Fear of COVID-19, Anxiety and Depression in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension during the Pandemic. *J Clin Med*. 2021;10(18):4195. <https://doi.org/10.3390/jcm10184195>.
51. Sadiq Z., Rana S., Mahfoud Z., Raoof A. Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings in COVID-19. *Clin Imaging*. 2021;80:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.06.039>.
52. Ionescu M.D., Balgradeanu C.G., Balgradeanu I., Popa L.I., Pavelescu C. et al. Myopericarditis Associated with COVID-19 in a Pediatric Patient with Kidney Failure Receiving Hemodialysis. *Pathogens*. 2021;10(4):486. <https://doi.org/10.3390/pathogens10040486>.
53. Hung Y.P., Sun K.S. A case of myopericarditis with pleuritis following AstraZeneca COVID-19 vaccination. *QJM*. 2022;114(12):879–881. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab278>.
54. Jeon Y.H., Lim D.H., Choi S.W., Choi S.J. A flare of Still's disease following COVID-19 vaccination in a 34-year-old patient. *Rheumatol Int*. 2022;42(4):743–748. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-05052-6>.
55. Sadiq Z., Rana S., Mahfoud Z., Raoof A. Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings in COVID-19. *Clin Imaging*. 2021;80:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.06.039>.
56. Wang J.G., Mo Y.F., Su Y.H., Wang L.C., Liu G.B., Li M., Qin Q.Q. Computed tomography features of COVID-19 in children: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(38):e22571. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022571>.
57. Chong W.H., Saha B.K., Hu K., Chopra A. The incidence, clinical characteristics, and outcomes of pneumothorax in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review. *Heart Lung*. 2021;50(5):599–608. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.04.005>.
58. Shrestha D.B., Sedhai Y.R., Budhathoki P., Adhikari A., Pokharel N., Dhakal R. et al. Pulmonary barotrauma in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;73:103221. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103221>.
59. Singh A., Singh Y., Pangasa N., Khanna P., Tripathi A. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcome of Air Leak Syndrome in COVID-19: A Systematic Review. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(12):1434–1445. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24053>.
60. Belletti A., Todaro G., Valsecchi G., Losiggio R., Palumbo D., Landoni G., Zangrillo A. Barotrauma in Coronavirus Disease 2019 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: A Systematic Literature Review. *Crit Care Med*. 2022;50(3):491–500. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005283>.

Информация об авторе:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Information about the author:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

COVID-19 и поражение легких у больных ожирением: результаты проспективного исследования

А.В. Бучнева , <https://orcid.org/0000-0002-2544-3487>, anna.v.buchneva@gmail.com

Н.В. Чичкова, <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>, nvchichkova@mail.ru

Е.В. Фоминых, <https://orcid.org/0000-0003-3733-4381>, fominykh_e_v@staff.sechenov.ru

Н.В. Крупочкина, <https://orcid.org/0000-0003-1830-4830>, krupochkina_n_v@staff.sechenov.ru

В.В. Фомин, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>, fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

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

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция продолжает быть актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. В настоящий момент требуют изучения последствия перенесенной COVID-19.

Цель. Изучить клинические особенности, степень выраженности поражения легких у пациентов с разной массой тела через 12 нед. после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 52 пациента (28 женщин, 24 мужчины в возрасте $63,4 \pm 13,3$ [30–84] года), госпитализированных в терапевтическое отделение УБ №1 Сеченовского Университета спустя 3 мес. после перенесенной COVID-19 с поражением легких КТ-3 или КТ-4. Оценивали потребность в респираторной поддержке, степень поражения легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии легких (МСКТ), результаты спирометрии с DLCO, данные 6-минутного теста с ходьбой (6MWT). Анализ показателей осуществляли с учетом индекса массы тела (ИМТ), который использовался как критерий определения избыточной массы тела и ожирения.

Результаты. Пациентов, страдающих ожирением, одышка и кашель спустя 12 нед. после перенесенного заболевания беспокоили чаще. Выявлено, что высокий ИМТ достоверно влиял на диффузионную способность легких у пациентов после перенесенной COVID-ассоциированной пневмонии, сохранение патологических паттернов по результатам проведенной МСКТ.

Выводы. Ожирение – это не только фактор риска тяжелого течения COVID-19, но и во многом причина, определяющая длительную реабилитацию пациентов после перенесенной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, факторы риска, ожирение, мультиспиральная компьютерная томография, диффузионная способность легких, постковидный синдром

Для цитирования: Бучнева А.В., Чичкова Н.В., Фоминых Е.В., Крупочкина Н.В., Фомин В.В. COVID-19 и поражение легких у больных ожирением: результаты проспективного исследования. *Медицинский совет*. 2022;16(18):162–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-162-169>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 and lung damage in obese patients: results of a prospective study

Anna V. Buchneva , <https://orcid.org/0000-0002-2544-3487>, anna.v.buchneva@gmail.com

Natalia V. Chichkova, <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>, nvchichkova@mail.ru

Ekaterina V. Fominykh, <https://orcid.org/0000-0003-3733-4381>, fominykh_e_v@staff.sechenov.ru

Nina V. Krupochkina, <https://orcid.org/0000-0003-1830-4830>, krupochkina_n_v@staff.sechenov.ru

Viktor V. Fomin, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>, fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

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

Abstract

Introduction. The new coronavirus infection continues to be an urgent health problem worldwide. At the moment, the consequences of the transferred COVID-19 need to be studied.

Objective. To study the clinical features, the severity of lung damage in patients with different body weights, 12 weeks after a new coronavirus infection with lung damage.

Materials and methods. The prospective study included 52 patients (28 women, 24 men, aged 63.4 ± 13.3 years [30–84 years], hospitalized in the therapeutic department of the Sechenov University UKB No. 1 3 months after COVID-19 with lung damage > 50%. The need for respiratory support, the degree of lung tissue damage were assessed according to high-resolution computed tomography (HRCT), the results of spirometry with DLCO, data from a 6-minute walking test (6MWT). The analysis of the indicators was carried out taking into account the body mass index (BMI), which was used as a criterion for determining overweight and obesity.

Results. In obese patients, 12 weeks after the disease, shortness of breath and cough were more common. It was revealed that a high BMI significantly affected the diffusion capacity of the lungs in patients after COVID-associated pneumonia, the preservation of pathological patterns according to the results of HRCT.

Conclusions. Obesity is not only a risk factor for the severe course of COVID-19, but also in many ways the reason determining the long-term rehabilitation of patients after infection.

Keywords: new coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, risk factors, obesity, to high-resolution computed tomography (HRCT), lung diffusion capacity (DLCO), post-covid syndrome

For citation: Buchneva A.V., Chichkova N.V., Fominykh E.V., Krupochkina N.V., Fomin V.V. COVID-19 and lung damage in obese patients: results of a prospective study. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):162–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-162-169>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, впервые зарегистрированной 31 декабря 2019 г. в г. Ухань (Китай), нанесла большой урон человечеству, став настоящим испытанием для систем здравоохранения стран всего мира: по состоянию на 26 июля 2022 г. известно о 576 249 565 случаях заболеваний новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) по всем миру, 6 405 292 из которых закончились летальным исходом; по официальным данным на 11 августа 2022 г., на территории Российской Федерации было зарегистрировано 18 770 657 заболевших, из которых 382 902 человека скончались¹ [1]. Определение факторов риска тяжелого риска COVID-19 является приоритетной задачей научных исследований последних лет с целью выявления оптимальной тактики лечения пациентов. В настоящее время к факторам риска, обуславливающим наиболее тяжелое течение коронавирусной инфекции, относят возраст, наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, гипертоническую болезнь, заболевания почек и сердца, а также избыточную массу тела и ожирение [2, 3].

В последние годы отмечается рост пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Так, согласно статистике, предоставленной ВОЗ, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением, при этом с 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое² [4]. Для оценки ожирения используется индекс массы тела (ИМТ) – масса тела человека (в килограммах), разделенная на его рост (в метрах), возведенный во 2-ю степень. Ожирение отмечается у пациентов, чей ИМТ ≥ 30 кг/м²; ИМТ ≥ 25 кг/м² указывает на избыточную массу тела [5].

В настоящее время существует достаточное количество исследований, подтверждающих факт того, что ожирение увеличивает риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, развития острого респираторного дистресс-синдрома, применения ИВЛ, смертельного исхода у пациентов с COVID-19 [6–9]. Известно, что ожирение встречалось у четверти пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «COVID-19» [10]. При этом распространенность ожирения среди пациентов, госпитализированных в стационар, по разным источникам, колебалась от 40 до 77,2% [11–14].

В исследовании, проведенном I. Mir, показано, что тяжелое течение COVID-19 в 1,73 раза чаще развивается у пациентов, страдающих ожирением [15]. Сходные результаты подтверждаются другим крупным анализом, включающим данные 3 140 413 пациентов: риск развития тяжелой формы заболевания у пациентов с ожирением в 1,52 раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела [16]. Стоит отметить, что высокий ИМТ – важный фактор риска развития тяжелого течения для пациентов моложе 60 лет [17]. В исследовании X. Zhang показано, что ожирение увеличивает риск госпитализации в 1,68 раза, в ОПИТ – в 1,35 раза; сходные данные получены B. Porokin: у пациентов с ожирением риск госпитализации в ОПИТ выше в 1,74 раза в сравнении с пациентами без ожирения [8, 18]. В ряде исследований был изучен вопрос распространенности ожирения среди пациентов, которым в связи с тяжестью состояния проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ): согласно данным французского исследования, 75,8% из 124 пациентов, находящихся в ОПИТ, имели ИМТ > 30 кг/м²; необходимость в проведении ИВЛ достоверно увеличивалась с увеличением ИМТ пациента (больным с ИМТ > 35 кг/м² в 7,36 раза чаще проводилась ИВЛ в сравнении с пациентами с ИМТ < 25 кг/м²) [19]. Необходимость проведения ИВЛ у пациентов с ожирением в 1,76 раза выше, чем у пациентов с ИМТ < 30 кг/м² [8]. S. Hendren в своем исследовании также показала, что наличие большей степени ожирения увеличивает риск применения ИВЛ [20]. Результаты нескольких метаанализов демонстрируют, что наличие ожирения было сопряжено с более высокими рисками смертельного исхода [3, 16, 21]. Риск смерти резко увеличивается при ИМТ, превышающем 35 кг/м², а ожирение 3-й степени связано с повышенным риском смерти у лиц моложе 50 лет [22].

Интересен тот факт, что и сама по себе пандемия новой коронавирусной инфекции повлияла на распространение ожирения в популяции: так, например, по данным ученых из Бангладеш, распространенность избыточной массы тела выросла с 30,5 до 34,9%, а единственным фактором, способным повлиять на сдерживание увеличения массы тела, оказалось соблюдение диеты (изучалось также влияние наличия мигрени, возможность во время пандемии выходить на улицу, регулярное выполнение физических упражнений) [23].

¹ <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.

² <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

Таким образом, становится очевидным, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением гораздо тяжелее переносят коронавирусную инфекцию в острой фазе заболевания. В настоящий момент существует не так много исследований, в которых была бы проведена оценка состояния пациентов с разной массой тела после перенесенной коронавирусной инфекции.

Целью настоящего исследования является изучение клинических особенностей течения, а также степени выраженности поражения легких у пациентов с разной массой тела через 12 нед. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 52 пациента (28 женщин, 24 мужчины в возрасте $63,4 \pm 13,3$ [30–84] года), госпитализированных в терапевтическое отделение УКБ №1 Сеченовского Университета спустя 12 нед. после перенесенной COVID-19 с поражением легких КТ-3 или КТ-4. Всем пациентам во время лечения и после выписки из стационара проводилась сопоставимая терапия лекарственными препаратами в соответствии с действующими на тот момент временными методическими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции. Всем пациентам проводили антропометрию с вычислением индекса массы тела (ИМТ). Также было выполнено общеклиническое обследование с исследованием уровня воспалительных белков (СРБ и фибриноген) и системы гомеостаза с определением уровня Д-димера. При поступлении в стационар оценивали потребность больных в респираторной поддержке,

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных (n = 52)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients (n = 52)

Клинико-anamnestические показатели	1-я группа n = 18 (34,6%)	2-я группа n = 34 (65,4%)	p*
Женщины/мужчины (n)	8/10	20/14	0,96
Возраст (годы)	54 (43; 84)	69 (30; 84)	0,88
Сопутствующие заболевания (n, %)			
Артериальная гипертензия	14 (77,8%)	33 (97,1%)	0,03*
Ишемическая болезнь сердца	3 (16,7%)	2 (5,9%)	0,21
Хроническая сердечная недостаточность	4 (22,2%)	5 (14,7%)	0,50
Нарушения ритма и проводимости сердца	4 (22,2%)	12 (35,3%)	0,34
Бронхиальная астма	2 (11,1%)	4 (11,2%)	0,95
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (27,8%)	1 (2,9%)	0,008*
Сахарный диабет 2-го типа	4 (22,2%)	6 (17,6%)	0,69
Хроническая болезнь почек	3 (16,7%)	9 (26,5%)	0,23

n – количество больных.

*Уровень значимости указан для критерия U критерия Манна – Уитни, критерия χ^2 Пирсона.

тест с 6-минутной ходьбой (6MWT), исследовали показатели ФВД, диффузионную способность легких. Для оценки характера, степени выраженности, локализации и распространенности поражения легких всем больным была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких с контрастированием. Анализ показателей осуществляли с учетом ИМТ.

Статистический анализ

Использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, США). Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости, порог статистической значимости был установлен на уровне значимости $p < 0,05$.

Исходные демографические и клинические характеристики выражены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (при нормальном распределении данных) или в виде медианы и межквартильного размаха (при отклонении распределения от нормального). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, качественных – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Связи между группами пациентов по ИМТ, степени поражения легких по данным КТ были исследованы с помощью логистического регрессионного анализа; результаты выражены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства пациентов – 34 (65,4%) диагностировано ожирение различной степени. Средний индекс массы тела составил $30,9 \text{ кг/м}^2$ ($18,0$ – $47,6 \text{ кг/м}^2$). Наличие или отсутствие ожирения определило разделение больных на две группы. Первую группу составили 18 пациентов с ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$ – с нормальной или избыточной массой тела, во вторую были включены 34 пациента с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, что соответствовало ожирению различной степени. Больные обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту и в большинстве случаев по наличию сопутствующих заболеваний (табл. 1). Вместе с тем у пациентов 2-й группы артериальная гипертензия была диагностирована достоверно чаще. У пяти больных первой группы имелся длительный анамнез ХОБЛ.

Через 12 нед. после выписки из стационара у 34 больных (65,4%) сохранялась одышка, у 16 (30,8%) – общая слабость, 14 пациентов (26,9%) жаловались на кашель, у 26 (50%) имелись нарушения обоняния и вкуса. Пациентов второй группы одышка и кашель беспокоили достоверно чаще (табл. 2).

При оценке анамнестических данных выявлено, что в острую фазу заболевания 46 пациентов (88,5%) нуждались в получении респираторной поддержки. У 14 пациентов (30,4%) из них через 12 нед. сохранялась эта потребность. Обращает на себя внимание, что большинство пациентов (11 больных 2-й группы), нуждающихся в малопоточной оксигенации, имели различные степени ожирения. Сопоставление результатов теста с 6-минутной ходьбой

● **Таблица 2.** Основные клинические симптомы (n = 52)

● **Table 2.** Main clinical symptoms (n = 52)

Симптомы	1-я группа n = 18	2-я группа n = 34	p*
Одышка, n (%)	4 (22,2%)	30 (88,2%)	0,000*
Общая слабость, n (%)	4 (22,2%)	12 (35,3%)	0,336
Кашель, n (%)	1 (5,6%)	13 (38,2%)	0,012*
Миалгии, n (%)	1 (5,6%)	2 (5,8%)	0,962
Нарушения обоняния и вкуса, n (%)	10 (55,6%)	16 (47,1%)	0,564
Потребность в респираторной поддержке (малопоточная оксигенация), n (%)	3 (16,7%)	11 (32,3%)	0,23
6-минутный тест ходьбы (M ± σ) (м)	484,94 ± 8,46	481,85 ± 10,11	0,43

n – количество больных.

*Уровень значимости указан для критерия U критерия Манна – Уитни, критерия χ^2 Пирсона.

не выявило достоверных различий между двумя группами пациентов. В среднем пациенты обеих групп проходили 483 м (p = 0,432).

Был проведен анализ основных лабораторных показателей у пациентов в острую фазу заболевания и через 12 нед. (табл. 3). Отмечена практически полная нормализация лабораторных показателей у больных обеих групп. Достоверных различий показателей не выявлено.

При сравнении обеих групп наиболее значимыми явились изменения, выявленные при МСКТ легких. В табл. 4 продемонстрированы результаты в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Обращает на себя внимание сохранение паттернов «матовое стекло» и «булыжная мостовая» у пациентов с ожирением через 12 нед. после перенесенного заболевания.

Наличие ИМТ > 30 кг/м² влияло на регресс патологических изменений легочной ткани при МСКТ легких: у пациентов 2-й группы, страдающих ожирением, обнаружено, что риски сохранения патологических изменений через 12 нед. после выписки были достоверно выше в сравнении с пациентами из 1-й группы: так, участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»

были выявлены в 5,8 раза [ДИ 1,5–21,8] чаще, а изменения по типу «булыжная мостовая» – в 1,1 раза [1–1,2] чаще у пациентов, страдающих ожирением (рис. 1, 2).

Кроме того, пациентам обеих групп было проведено спирометрическое обследование с определением диффузионной способности легких. Достоверных различий относительно ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекса Тиффно выявлено не было (табл. 5), однако показано, что у пациентов с большим ИМТ отмечено достоверное снижение диффузионной способности газов: среди пациентов с разными степенями ожирения среднее значение DLCO составило 74,1% ± 11,9% (40–90%) (p = 0,043).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в медицинской литературе все чаще встречаются термины «post-COVID» или «long-COVID», которые включают в себя большой комплекс осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирус-

● **Таблица 4.** Оценка результатов мультиспиральной компьютерной томографии у пациентов исследуемых групп во время и после перенесенного COVID-19

● **Table 4.** Evaluation of the results of high-resolution computed tomography (HRCT) in patients

	1-я группа n = 18	2-я группа n = 34	ОШ (95% ДИ)
В острую фазу заболевания			
«Матовое стекло»	7	18	1,77 (0,6–5,6)
«Булыжная мостовая»	14	21	0,4 (0,13–1,7)
Ретикулярные изменения	9	16	0,89 (0,3–2,8)
Дефекты перфузии	6	16	1,8 (0,5–5,8)
Через 12 нед. после выписки из стационара			
«Матовое стекло»	9	29	5,8 (1,5–21,8)*
«Булыжная мостовая»	18	31	1,1 (1–1,2)*
Ретикулярные изменения	13	23	0,8 (0,2–2,8)
Дефекты перфузии	3	14	3,5 (0,9–14,4)

*Достоверно значимые различия.
n – количество больных.

● **Таблица 3.** Основные лабораторные показатели пациентов исследуемых групп (n = 52)

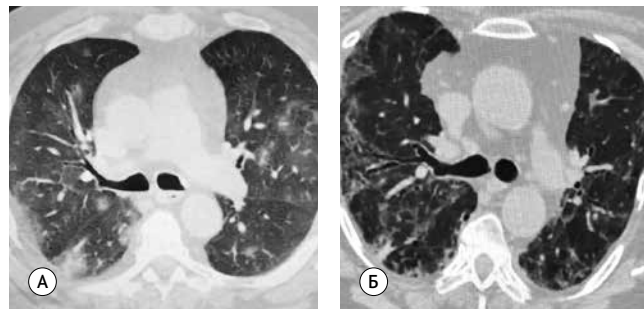
● **Table 3.** Main laboratory parameters (n = 52)

Показатель	В острую фазу заболевания		p*	Через 12 нед.		p*
	1-я группа n = 18	2-я группа n = 34		1-я группа n = 18	2-я группа n = 34	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,93 [0,1; 1,8]	0,82 [0,1; 1,8]	0,19	2,24 [1,2; 4,7]	2,1 [0,9; 4,0]	0,77
СРБ, мг/л	87,6 [12; 312]	113 [32; 312]	0,61	4,5 [1; 25]	5,8 [1; 24]	0,11
Фибриноген, г/л	5,5 [3,5; 8,5]	5,9 [4,4; 8,6]	0,15	3,9 [2,0; 6,6]	3,9 [2,0; 6,2]	0,56
Д-димер, мкг/мл	0,9 [0,3; 1,7]	1,1 [0,4; 1,8]	0,14	0,53 [0,1; 1,2]	0,6 [0; 1,5]	0,310

*Уровень значимости указан для критерия U критерия Манна – Уитни, критерия χ^2 Пирсона.

● **Рисунок 1.** Мультиспиральная компьютерная томография легких у пациентки с ожирением (пациентка К., ИМТ 36,6 кг/м²) в острый период заболевания и через 12 нед. после выписки

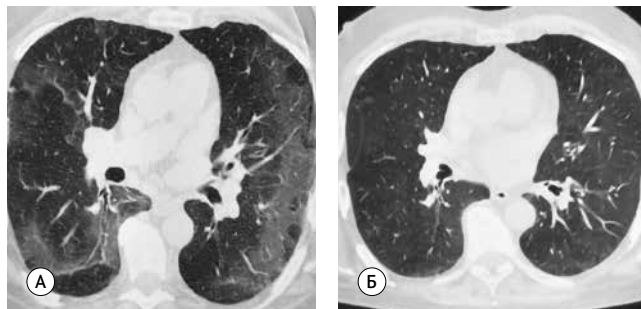
● **Figure 1.** High-resolution computed tomography in an obese patient (patient K. BMI 36.6 kg/m²) during the acute period of the disease and 12 weeks after discharge



Аксиальный срез, объем поражения в острый период – КТ-4 (90%); а – острый период заболевания. В обоих легких определяются обширные участки консолидации, а также уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения; б – через 12 нед. Выраженные ретикулярные изменения, линейные участки фиброза, тракционные бронхоэктазы, субплеврально сохраняются участки снижения воздушности

● **Рисунок 2.** Мультиспиральная компьютерная томография легких у пациентки с нормальной массой тела (пациентка П., ИМТ 23,7 кг/м²) в острый период заболевания и через 12 нед. после выписки

● **Figure 2.** HRCT in a patient with normal body weight (patient P. BMI 23.7 kg/m²) during the acute period of the disease and 12 weeks after discharge



Аксиальный срез, объем поражения в острый период КТ-4 (87%); а – острый период. В обоих легких отмечаются обширные участки изменений по типу «матового стекла», ретикулярные изменения; б – через 12 нед. Мелкие линейные участки фиброза, единичные участки снижения воздушности очень низкой плотности

● **Таблица 5.** Основные данные спирометрии с определением DLCO обследуемых групп через 12 нед. после перенесенной коронавирусной инфекции

● **Table 5.** The main data of spirometry with the determination of the DLCO of the examined groups 12 weeks after the coronavirus infection

Показатель	1-я группа n = 18 (34,6%)	2-я группа n = 34 (65,4%)	p*
ОФВ1 (% от прогноза) (M ± σ)	84,6 ± 23	87,6 ± 14	0,36
ФЖЕЛ (% от прогноза) (M ± σ)	84,2 ± 20	79,9 ± 15	0,26
ОФВ1/ФЖЕЛ (%) (M ± σ)	85,8 ± 13	92,7 ± 12	0,075
DLCO (% от прогноза) (M ± σ)	77,5 ± 13	72,2 ± 11	0,043*

*Достоверно значимые различия.

ную инфекцию с поражением легких. В ВОЗ дали определение «постковидному синдрому», расценив данное состояние как патологию, возникающую у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию обычно через 3 мес. после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом³ [24].

К основным проявлениям постковидного синдрома относят одышку, усталость, кашель, боль в животе, головные боли, учащенное сердцебиение, боль в мышцах и суставах и многие другие симптомы. В опубликованных к настоящему моменту исследованиях показано, что у большого количества пациентов через полгода после перенесенного заболевания могут встречаться такие симптомы, как нарушения сна, эмоциональная лабильность, депрессивные расстройства, повышенная усталость или мышечная слабость, при этом, по данным китайских ученых, полученным через год наблюдения за пациентами

после перенесенного COVID-19, женщины чаще мужчин страдают от перечисленных симптомов [25, 26].

Ожирение считается одним из основных отягощающих факторов, ответственных за наиболее неблагоприятные исходы течения COVID-19. Достоверные механизмы, ответственные за большую тяжесть COVID-19 у людей с ожирением, остаются в значительной степени неизвестными; в качестве основных этиопатологических путей рассматриваются метаболические, иммунные нарушения, а также участие жировой ткани в процессе воспаления [27].

Количество исследований, изучающих динамику уровней лабораторных маркеров воспаления, крайне мало, а результаты, полученные в этих исследованиях, согласуются с результатами, полученными в нашей работе: значения С-РБ, ферритина, как правило, снижаются с течением времени после выздоровления, достигая референсных значений [28].

По результатам многих из данных follow-up-исследований показано, что пациенты с наиболее тяжело протекающим COVID-19 в острой фазе в дальнейшем имеют более значимые функциональные и рентгенологические изменения легких, прежде всего по данным МСКТ легких, спирометрии, диффузионной способности легких [29]. При этом стоит помнить, что само по себе ожирение в настоящее время считается фактором риска развития тяжелой формы COVID-19, а значит, косвенно может влиять на состояние легочной системы после выздоровления.

МСКТ органов грудной клетки является основополагающим методом диагностики коронавирусной пневмонии. К наиболее часто встречаемым изменениям при МСКТ органов грудной клетки относят снижение воздушности легочной ткани по типу «матового стекла», консолидацию, ретикулярные изменения, традиционные бронхоэктазы [28, 30]. При длительном наблюдении отмечается регресс патологических зон, однако, по данным G. Eberst, патологические изменения на КТ могут

³ A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. World Health Organization; 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf>.

сохраняться до одного года [30]. Сохранение рентгенологических изменений через один год после выздоровления показал в своем исследовании и X. Wu, при этом патологические изменения на КТ были выявлены преимущественно у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме [31]. К факторам, влияющим на состояние легких по данным МСКТ, кроме тяжести состояния в острой фазе, стоит отнести также возраст, а сами рентгенологические нарушения в том или ином виде могут представлять собой остаточные повреждения после состоявшегося ОРДС; повреждения легких, вызванного проведением ИВЛ; вероятного развития интерстициального заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [32].

Несколько отличаются данные относительно влияния пола на долгосрочные прогнозы после перенесенной коронавирусной инфекции: в ряде исследований как фактор риска худшего прогноза выделен мужской пол [33], в других исследованиях – женский [34]. Так, например, X. Wu et al. в своем годичном исследовании продемонстрировали достоверную связь между женским полом и худшими показателями DLCO [31]. Если говорить о диффузионной способности легких, то по результатам исследования J. González, включающего 181 пациента, госпитализированных в ОПИТ во время острой фазы COVID-19, выявлено, что через 1 год после выписки из стационара у 10% пациентов сохранялось снижение DLCO ниже 60% [35]. Несмотря на то что в данном обзоре не показана роль ожирения как достоверного фактора риска худших исходов, ожирение, наряду с гипертонической болезнью и сахарным диабетом, относилось к наиболее часто встречаемым сопутствующим заболеваниям у исследованных пациентов. G. Eberst et al., наблюдая 85 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии по поводу SARS-CoV-2, в своем исследовании показали, что ИМТ достоверно влияет на DLCO, обуславливая его более низкие значения, спустя 3, 6, 12 мес. наблюдения после перенесенного COVID-19 [30].

Тест 6-минутной ходьбы также использовался многими учеными для оценки состояния пациентов после перенесенной пневмонии. В настоящий момент показано, что худшие результаты, как правило, демонстрируют пациенты, перенесшие заболевания тяжело в острой фазе (как правило, госпитализированные для лечения ОПИТ), однако с течением времени отмечено улучшение показателей среди всех групп пациентов [29, 36].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что у пациентов, страдающих ожирением, после перенесенной коронавирусной инфекции через 12 нед. сохраняются респираторные симптомы в виде одышки, кашля, чаще обнаруживается потребность в малопоточной оксигенации. У большинства пациентов, несмотря на проводимую адекватную терапию, сохраняются патологические паттерны по результатам МСКТ.

Описывают ряд патофизиологических причин влияния избыточной жировой ткани на тяжесть течения коронавирусной инфекции. Известно, что жировая ткань богата ACE2-рецепторами, которые являются комплементарными SARS-CoV-2 и отвечают за его проникновение в организм [37].

Кроме того, ожирение ассоциировано со снижением иммунного ответа и развитием системного воспаления: жировая ткань является источником многих провоспалительных медиаторов и адипокинов, которые могут усиливать цитокиновый шторм, характерный для COVID-19 [38]. Интересно отметить, что, по данным M. Hamer, риски возникновения тяжелого течения COVID-19, требующего госпитализации, увеличивало наличие как абдоминального ожирения, определяемого в исследовании по индексу массы тела (ИМТ), так и висцерального ожирения, определяемого в исследовании по отношению «талия – бедро», что, возможно, связано именно с указанными выше причинами. Стоит помнить и о том, что ожирение приводит к снижению жизненной функции легких и снижает уровень нормальной вентиляции легких, оказывая «механическое» воздействие на бронхиальное дерево [3, 13].

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное проспективное исследование показало, что ожирение является не только фактором риска тяжелого течения COVID-19, но и во многом определяет длительную реабилитацию пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Наличие достоверных сохраняющихся патологических изменений по результатам МСКТ, снижение диффузионной способности легких свидетельствует о более значимом вирусном повреждении легочной ткани и нарушении процессов ее репарации.



Поступила / Received 20.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2022

Принята в печать / Accepted 09.09.2022

Список литературы / References

- Hoseinpour Dehkordi A., Alizadeh M., Derakhshan P., Babazadeh P., Jahandideh A. Understanding epidemic data and statistics: A case study of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):868–882. <https://doi.org/10.1002/jmv.25885>.
- Sepandi M., Taghdir M., Alimohamadi Y., Afrashteh S., Hosamirudisari H. Factors Associated with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2020;49(7):1211–1221. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i7.3574>.
- Sawadogo W., Tsegaye M., Gizaw A., Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health.* 2022;5(1):10–18. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000375>.
- Boutari C., Mantzoros C.S. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism.* 2022;133:155217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217>.
- Чичкова Н.В., Фомин В.В., Бучнева А.В., Роюк В.В., Королькова О.В. Ожирение как фактор риска тяжелого течения COVID-19. *Практическая пульмонология.* 2020;(4):22–27. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pulma_4_2020_22.pdf. Chichkova N.V., Fomin V.V., Buchneva A.V., Royuk V.V., Korolkova O.V. Obesity as a risk factor of severe COVID-19. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020;(4):22–27. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pulma_4_2020_22.pdf.

6. Aghili S.M.M., Ebrahimpur M., Arjmand B., Shadman Z., Pejman S.M., Qorbani M. et al. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(5):998–1016. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00776-8>.
7. Soeroto A.Y., Soetedjo N.N., Purwiga A., Santoso P., Kulsum I.D., Suryadinata H., Ferdian F. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1897–1904. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029>.
8. Zhang X., Lewis A.M., Moley J.R., Brestoff J.R. A systematic review and meta-analysis of obesity and COVID-19 outcomes. *Sci Rep*. 2021;11:7193. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86694-1>.
9. Gao M., Piernas C., Astbury N.M., Hippisley-Cox J., O'Rahilly S., Aveyard P., Jebb S.A. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(6):350–359. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00089-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9).
10. Thakur B., Dubey P., Benitez J., Torres J.P., Reddy S., Shokar N. et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:8562. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88130-w>.
11. Noel-Savina E., Viatgé T., Faviez G., Lepage B., Mhanna L.T., Pontier S. Severe SARS-CoV-2 pneumonia: Clinical, functional and imaging outcomes at 4 months. *Respir Med Res*. 2021;80:100822. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2021.100822>.
12. Rizzo S., Chawla D., Zalocusky K.A., Keebler D., Chia J., Lindsay L. et al. Descriptive epidemiology of 16,780 hospitalized COVID-19 patients in the United States. *medRxiv*. 2020.07.17.20156265. <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20156265>.
13. Hamer M., Gale C.R., Kivimäki M., Batty G.D. Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(35):21011–21013. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011086117>.
14. Kalligeros M., Shehadeh F., Mylona E.K., Benitez G., Beckwith C.G., Chan P.A., Mylonakis E. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1200–1204. <https://doi.org/10.1002/oby.22859>.
15. Mir I.A., Soni R., Srivastav S.K., Bhavya I., Dar W.Q., Farooq M.D. et al. Obesity as an Important Marker of the COVID-19 Pandemic. *Cureus*. 2022;14(1):e21403. <https://doi.org/10.7759/cureus.21403>.
16. Singh R., Rathore S.S., Khan H., Karale S., Chawla Y., Iqbal K. et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol*. 2022;13:780872. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780872>.
17. Lighter J., Phillips M., Hochman S., Sterling S., Johnson D., Francois F., Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896–897. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>.
18. Popkin B.M., Du S., Green W.D., Beck M.A., Algaith T., Herbst C.H. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13128. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>.
19. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A. et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195–1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>.
20. Hendren N.S., de Lemos J.A., Ayers C., Das S.R., Rao A., Carter S. et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation*. 2021;143(2):135–144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936>.
21. Palaiodimos L., Ali R., Teo H.O., Parthasarathy S., Karamanis D., Chamorro-Pareja N. et al. Obesity, Inflammation, and Mortality in COVID-19: An Observational Study from the Public Health Care System of New York City. *J Clin Med*. 2022;11(3):622. <https://doi.org/10.3390/jcm11030622>.
22. Rottoli M., Bernante P., Belvedere A., Balsamo F., Garelli S., Giannella M. et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):389–397. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0541>.
23. Akter T., Zeba Z., Hosen I., Al-Mamun F., Mamun M.A. Impact of the COVID-19 pandemic on BMI: Its changes in relation to socio-demographic and physical activity patterns based on a short period. *PLoS ONE*. 2022;17(3):1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266024>.
24. Munblit D., Nicholson T., Needham D.M., Seylanova N., Parr C., Chen J. et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development. *BMC Med*. 2022;20(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02222-y>.
25. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32556-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32556-8).
26. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4).
27. Grosso G. Obesity during COVID-19: An underrated pandemic? *eClinicalMedicine*. 2021;39:101062. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101062>.
28. Карчевская Н.А., Skorobogach I.M., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Калманова Е. и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):378–388. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>.
29. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Chernyak A.V., Migunova E.V., Leshchinskaya O.V., Karmanova E. et al. Results of long-term examination of patients after COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(3):378–388. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>.
30. Eksombatchai D., Wongsin T., Phongnarudech T., Thammavaranuch P., Amornputtisathaporn N., Sungkanuparph S. Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0257040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257040>.
31. Eberst G., Claudé F., Laurent L., Meurisse A., Roux-Claudé P., Barnig C. et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-00997-8>.
32. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747–754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2660\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2660(21)00174-0).
33. Guler S.A., Ebner L., Aubry-Beigelman C., Bridevaux P.O., Brutsche M., Clarenbach C. et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003690. <https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>.
34. Shital P., Dhupal U., Acharya A. Role of Spirometry in Lung Function Assessment in Post COVID-19 Pneumonia Cases: Correlation with CT Severity, Duration of Illness, Oxygen Saturation and Ventilatory Support in Critical Care Setting in Tertiary Care Setting in India. *Saudi J Med*. 2021;6(12):441–448. Available at: https://saudijournals.com/media/articles/SJM_612_441-448.pdf.
35. Prestes G.D.S., Simon C.S., Walz R., Ritter C., Dal-Pizzol F. Respiratory Outcomes After 6 Months of Hospital Discharge in Patients Affected by COVID-19: A Prospective Cohort. *Front Med*. 2022;9:795074. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.795074>.
36. González J., Zuñi M., Benítez I.D., de Gonzalo-Calvo D., Aguilar M., Santistevan S. et al. One Year Overview and Follow-Up in a Post-COVID Consultation of Critically Ill Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:897990. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.897990>.
37. Bretas D.C., Leite A.S., Mancuso E.V., Prata T.A., Andrade B.H., Oliveira J.D.G.F. et al. Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? *Braz J Infect Dis*. 2022;26(3):102352. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102352>.
38. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>.
39. Landecho M.F., Marin-Oto M., Recalde-Zamacona B., Bilbao I., Frühbeck G. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections – COVID-19 as a case study. *Eur J Intern Med*. 2021;91:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.031>.

Информация об авторах:

Бучнева Анна Витальевна, врач-терапевт терапевтического отделения Университетской клинической больницы №1, аспирант кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; anna.v.buchneva@gmail.com

Чичкова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; nvchichkova@mail.ru

Фоминых Екатерина Викторовна, к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; fominikh_e_v@staff.sechenov.ru

Крупочкина Нина Владимировна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; krupochkina_n_v@staff.sechenov.ru

Фомин Виктор Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anna V. Buchneva, General Practitioner of the Therapeutic Department of the University Clinical Hospital No. 1 of Sechenov University, a Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; anna.v.buchneva@gmail.com

Natalia V. Chichkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; nvchichkova@mail.ru

Ekaterina V. Fominikh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics of the University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; fominikh_e_v@staff.sechenov.ru

Nina V. Krupochkina, Radiologist at the Radiology Department of the University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; krupochkina_n_v@staff.sechenov.ru

Viktor V. Fomin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru