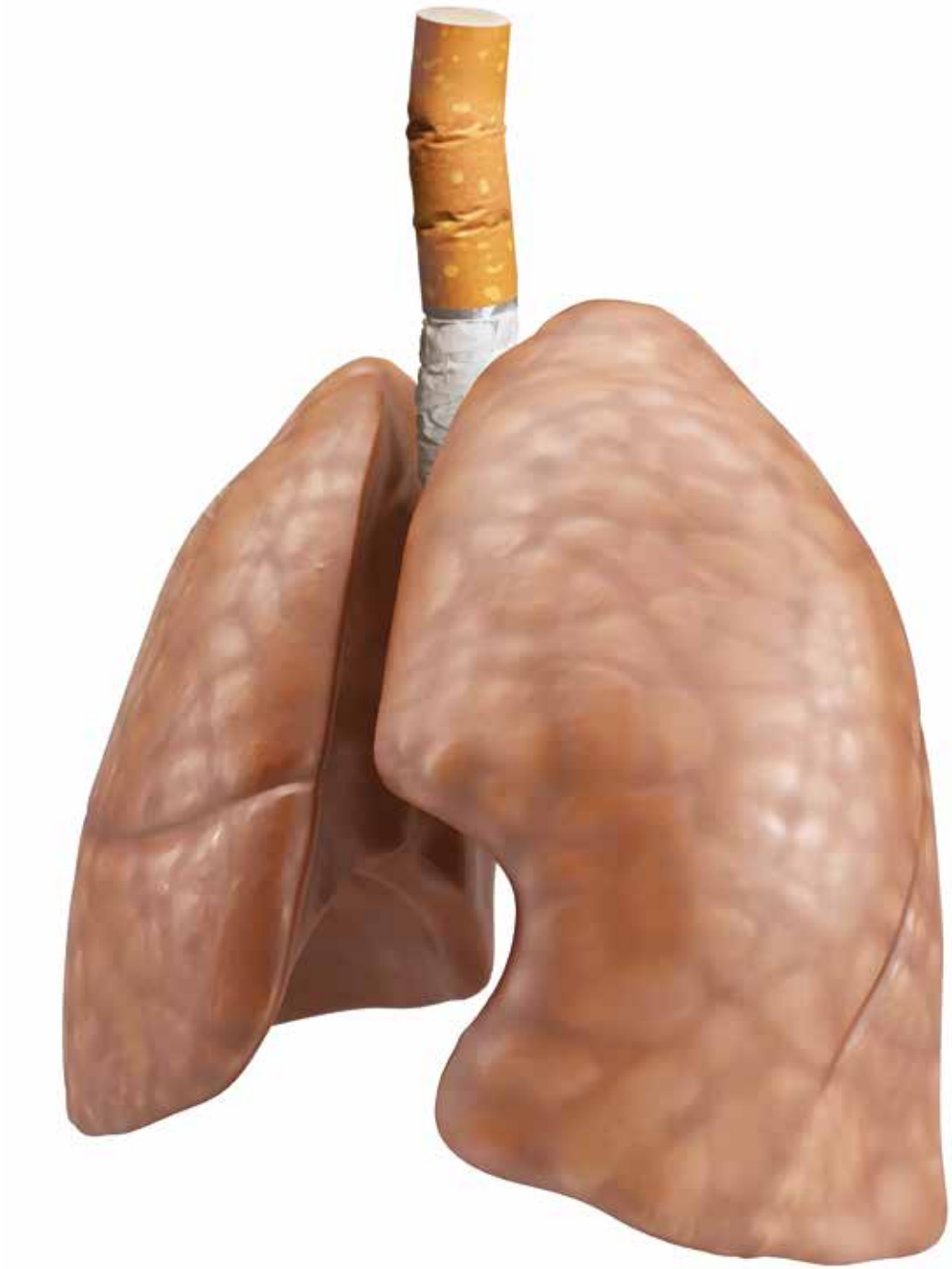
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2023 | Том 17 | № 4

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

медицинский совет
2023 | Том 17 | №4
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Пульмонология

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 научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 31 марта 2023 г.
Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© Медицинский совет, 2023

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:

eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна*	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.03.2023
№4	«Пульмонология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.03.2023
№5	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.03.2023
№6	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.06.2023
№13	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна*	31.08.2023
№15	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.09.2023
№16	«Кардиология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.09.2023
№17	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	31.10.2023
№20	«Пульмонология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2023

medical council
meditsinskiy sovet
2023 | Vol. 17 | No. 4
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Pulmonology

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:
Aydar Ishmukhametov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:
Responsible to sign-off: Irina Filippova
Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko, Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna, Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:
71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:
https://remedium.ru
Website of the journal:
https://www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office.
Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on March 31, 2023.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2023

Year of journal foundation: 2007
Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal ***Medical Council*** (***Meditsinskiy Sovet***) is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.
The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.
The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.
The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:
НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.03.2023
No.4	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.03.2023
No.6	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2023
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	30.04.2023
No.9	Endocrinology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	30.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.06.2023
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.09.2023
No.16	Cardiology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.09.2023
No.17	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.10.2023
No.18	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2023
No.20	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2023

медицинский совет
2023 | Том 17 | №4
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 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)

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*)

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

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

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

Гнусаев 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*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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 Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

medical council
meditsinskiy sovet
2023 | Vol. 17 | No. 4
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Sergey N. Avdeyev, 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 Reumatology (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.A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

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

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

A.A. Erovichenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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) (*Dermatovenerology*)

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

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

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

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), 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, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhevskiy 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. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

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

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

медицинский совет
2023 | Том 17 | №4
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Хронические заболевания легких

Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Абдуллаев В.Х., Петухова А.Ю., Штанова А.А., Степина Д.А.
Эффективность двухлетней анти-IgE терапии у больных тяжелой аллергической бронхиальной астмой в Свердловской области 8

Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Смульская О.А.
Опыт применения иммунобиологических препаратов в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сочетанной патологией 18

Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Гейль С.А., Храмова Ю.А.
Роль микроРНК в патогенезе бронхолегочных заболеваний . . . 28

Нуралиева Г.С., Бодунков М.В., Бикбаув К.И., Самойлов Е.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н.
Синдром ожирения – гиповентиляции 35

COVID-19

Визель А.А., Визель И.Ю.
Антибактериальная терапия: вопросы, которые ставит COVID-19, и реальная клиническая практика 43

Воронкова О.О., Старжевская А.А., Скачек В.Г., Рогова Е.Ф., Абдуллаева Г.Б., Буянова О.Е., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н.
Применение ингаляционной терапии тауриктантом в подостром периоде COVID-19 50

Галиева Г.А., Мирсаева Г.Х., Мавзютова Г.А., Мирончук Н.Н., Аминева Л.Х., Камаева Э.Р., Лисовская Т.Н., Мухетдинов А.Р.
Ранние отличительные клинико-гематологические признаки геморрагической лихорадки с почечным синдромом и новой коронавирусной инфекции, протекающих с поражением легких 58

Чикина С.Ю.
Постковидный синдром: клиническая картина и терапевтические подходы 64

Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Салухов В.В., Харитонов М.А., Чугунов А.А.
Опыт применения системных глюкокортикоидов в период реконвалесценции пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести 70

Бонцевич Р.А., Котлярова В.К., Губарев А.В., Букач О.А., Дубоносова Д.Г., Ростовцева И.Г.
Анализ подходов к лечению и эффективность применения программы поддержки принятия решений в поликлинической практике в период ковид-пандемии 77

Интерстициальные заболевания легких

Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б.
Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких 86

Туберкулез

Морозова Т.И., Докторова Н.П.
Латентная туберкулезная инфекция в группах риска взрослого населения Саратовской области 92

Муковисцидоз

Красовский С.А., Кагазежев Р.У., Зоненко О.Г., Сергиенко Д.Ф., Бутюгина Н.С., Гущин М.Ю.
Эффективность применения лумакафтора / ивакафтора у взрослых пациентов с муковисцидозом на протяжении года лечения 102

Рациональная фармакотерапия

Фесенко О.В.
Место противокашлевых препаратов при лечении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа 109

Лазарева Н.Б.
Российские клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021): что нового для практического врача? . . . 116

Савлевич Е.Л., Маркус П.В., Дорощенко Н.Э., Бацкалевич Н.А.
Анализ динамики развития кашлевого синдрома при острых назофарингитах с интоксикационным синдромом 125

Карнаушкина М.А.
Клинические аспекты применения эрдостеина при респираторных заболеваниях 132

Иммунология

Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И., Харитонов М.А., Салухов В.В., Тыренко В.В., Рудаков Ю.В., Вахлевская Е.Н., Алехина Е.В.
Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии 141

Земсков В.М., Ревишвили А.Ш., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Куликова А.Н., Балбуцкий А.В., Алексеев А.А., Земсков А.М., Демидова В.С., Попов В.А., Плотников Г.П., Гришина Т.И., Сучков С.В., Васильев О.С., Соловьева М.С.
Анализ субпопуляций моноцитов при сердечно-сосудистой, ожоговой и иной патологии (классификация 2010 г.) 154

Диссертант

Алфимов А.Е., Трофимова А.А., Матвиенко А.А., Кодалаева М.В.
Медицинские научные конференции и социальные сети . . . 164

Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Давудов Х.Ш., Гаращенко Т.И., Гусейнов И.Г., Хоранова М.Ю.
Хронический отечно-полипозный ларингит (болезнь Рейнке – Гайека) как причина охриплости: персонифицированный подход к хирургическому лечению 169

16+

medical council
meditsinskiy sovet
2023 | Vol. 17 | No. 4
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Content

Content

Chronic pulmonary diseases

Naumova V.V., Beltyukov E.K., Abdullaev V.Ch., Petukhova A.U., Shtanova A.A., Stepina D.A.
Efficacy of two-year anti-IgE therapy in patients with severe allergic bronchial asthma in Sverdlovsk region. 8

Sereda V.P., Svirido D.A., Komarov M.V., Smulskaya O.A.
Experience with the use of immunobiological drugs in the treatment of patients with severe bronchial asthma and comorbidities 18

Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Katser A.B., Shadrina K.I., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Geyl S.A., Khramova Yu.A.
The role of microRNA in the pathogenesis of bronchoobstructive diseases 28

Nuralieva G.S., Bodunkov M.V., Bikbauv K.I., Samoilov E.A., Tsareva N.A., Trushenko N.V., Avdeev S.N.
Obesity – hypoventilation syndrome. 35

COVID-19

Vizel A.A., Vizel I.Yu.
Antibacterial therapy: questions posed by COVID-19 and real clinical practice 43

Voronkova O.O., Starzhevskaia A.A., Skachek V.G., Rogova E.F., Abdullaeva G.B., Buyanova O.E., Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N.
The use of inhaled tauractant therapy in the subacute period of COVID-19. 50

Galieva G.A., Mirsaeva G.Kh., Mavzyutova G.A., Mironchuk N.N., Amineva L.Kh., Kamaeva E.R., Lisovskaya T.N., Mukhetdinov A.R.
Early distinctive clinical and hematological signs of hemorrhagic fever with renal syndrome and a new coronavirus infection occurring with lung damage 58

Chikina S.Yu.
Post-COVID syndrome: clinical presentations and therapeutic approaches 64

Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Chugunov A.A.
Experience of using systemic glucocorticoids during reconvalescence of patients after a new coronavirus infection of moderate severity 70

Bontsevich R.A., Kotlyarova V.K., Gubarev A.V., Bukach O.A., Dubonosova D.G., Rostovceva I.G.
Analysis of treatment approaches and the efficiency of application of a decision support program in polyclinic practice during the covid-pandemic period 77

Interstitial pulmonary diseases

Kuzubova N.A., Titova O.N., Skliarova D.B.
Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases 86

Tuberculosis

Morozova T.I., Doktorova N.P.
Latent tuberculosis infection in risk groups of the adult population of the Saratov Region. 92

Cystic fibrosis

Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U., Zonenko O.G., Sergienko D.F., Butyugina N.S., Gushchin M.Y.
Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor in 1-year therapy of cystic fibrosis in adult patients 102

Rational pharmacotherapy

Fesenko O.V.
Role of antitussive agents in the treatment of acute respiratory viral infections and influenza 109

Lazareva N.B.
Russian clinical guidelines "Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults" (2021): what's new for a practitioner? 116

Savlevich E.L., Markus P.V., Doroshchenko N.E., Batskalevich N.A.
Analysis of the development dynamics of cough syndrome in acute nasopharyngitis with intoxication syndrome 125

Karnaushkina M.A.
Clinical aspects of the use of erdosteine in respiratory diseases 132

Immunology

Minakov A.A., Vakhlevskiy V.V., Voloshin N.I., Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Tyrenko V.V., Rudakov Yu.V., Vakhlevskaya E.N., Alekhina E.V.
Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia 141

Zemskov V.M., Revishvili A.Sh., Kozlova M.N., Shishkina N.S., Kulikova A.N., Balbutsky A.V., Alekseev A.A., Zemskov A.M., Demidova V.S., Popov V.A., Plotnikov G.P., Grishina T.I., Suchkov S.V., Vasiliev O.S., Solovyova M.S.
Analysis of monocyte subpopulations with cardiovascular, burn and other pathologies (2010 classification) 154

Dissertant

Alfimov A.E., Trofimova A.A., Matvienko A.A., Kodalaeva M.V.
Medical scientific conferences and social networks. 164

Abdullaev B.Z., Nazhmudinov I.I., Davudov K.S., Garashchenko T.I., Guseynov I.G., Khoranova M.Y.
Chronic edematous-polypous laryngitis (Reinke-Gayek disease) as a cause of hoarseness: personalized approach to the surgical treatment 169

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-050

Оригинальная статья / Original article

Эффективность двухлетней анти-IgE терапии у больных тяжелой аллергической бронхиальной астмой в Свердловской области

В.В. Наумова[1]✉, nika.naumova@gmail.com, **Е.К. Бельтюков**[1], **В.Х. Абдуллаев**[2], **А.Ю. Петухова**[3], **А.А. Штанова**[1], **Д.А. Степина**[1]

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

[2] Красноуфимская районная больница; 623300, Россия, Красноуфимск, ул. Транспортная, д. 12

[3] Центральная городская клиническая больница №6 города Екатеринбурга; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34

Резюме

Введение. Исследование эффективности омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в рандомизированных клинических исследованиях ограничено сроком до 52 нед. В реальной клинической практике пациенты могут получать препарат значительно дольше.

Цель. Оценить однолетнюю и двухлетнюю эффективность омализумаба у пациентов с ТБА в Свердловской области.

Материалы и методы. В исследование вошли пациенты (n = 54) с ТБА аллергического и смешанного генеза из регистра Свердловской области. Эффективность омализумаба оценивалась за 12 и 24 мес. терапии по динамике частоты обострений астмы, использования ресурсов здравоохранения (РЗО), потребности в короткодействующих бронхолитиках (КДБ) и системных глюкокортикостероидах (СГКС), уровня контроля над астмой по АСТ-тесту, качества жизни по опроснику AQLQ, уровня $ОФВ_1$ и эозинофилов периферической крови.

Результаты. За 12 мес. терапии омализумабом снижение частоты обострений астмы составило 63,7% (с 2,01 ± 1,51 на пациента в год до 0,73 ± 1,03) ($p < 0,001$), что сопровождалось снижением частоты вызовов СМП и госпитализаций по поводу обострений астмы на 92,4 и 84,1% соответственно ($p < 0,001$). Улучшился контроль над астмой (АСТ) с 9 (Q1-Q3: 7–13) до 20 баллов (Q1-Q3: 16–23); доля пациентов с неконтролируемой ТБА уменьшилась с 97,4 до 48,7% ($p < 0,001$). Снизилась потребность в КДБ на 92,9% ($p < 0,001$). Доля пациентов на СГКС уменьшилась с 60,5 до 15,8% ($p < 0,001$). Значимо улучшилось качество жизни (AQLQ), увеличился $ОФВ_1$ ($p < 0,001$), снизилось число эозинофилов в крови ($p = 0,015$). К концу второго года терапии тенденция улучшения показателей эффективности сохранялась.

Выводы. За 1 год терапии омализумабом у пациентов с аллергической ТБА наблюдалось значимое уменьшение числа обострений и использования РЗО, улучшение качества жизни и контроля над астмой, снижение потребности в КДБ и СГКС, улучшение функции внешнего дыхания. У пациентов, получавших омализумаб два года, наблюдалось дальнейшее улучшение или стабилизация основных показателей эффективности терапии.

Ключевые слова: астма, аллергия, контроль, таргетная терапия, генно-инженерные биологические препараты, омализумаб

Для цитирования: Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Абдуллаев В.Х., Петухова А.Ю., Штанова А.А., Степина Д.А. Эффективность двухлетней анти-IgE терапии у больных тяжелой аллергической бронхиальной астмой в Свердловской области. *Медицинский совет*. 2023;17(4):8–17. https://doi.org/10.21518/ms2023-050.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of two-year anti-IgE therapy in patients with severe allergic bronchial asthma in Sverdlovsk region

Veronika V. Naumova[1]✉, nika.naumova@gmail.com, **Evgeny K. Beltyukov**[1], **Vugar Ch. Abdullaev**[2], **Anna U. Petukhova**[3], **Alexandra A. Shtanova**[1], **Darya. A. Stepina**[1]

[1] Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

[2] Krasnoufimsk Regional Hospital; 12, Transportnaya St., Krasnoufimsk, 623300, Russia

[3] Central City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Introduction. The study of omalizumab efficacy in patients with severe bronchial asthma (SA) in randomized clinical trials is limited to 52 weeks. In real clinical practice, patients can receive the drug for much longer.

Aim. Evaluate the one-year and two-year efficacy of omalizumab in patients with SA in Sverdlovsk region.

Material and methods. The study included patients (n = 54) with allergic and mixed SA from the registry of Sverdlovsk region. Omalizumab efficacy was assessed over 12 and 24 months of therapy by dynamics of asthma exacerbations frequency, the use

© Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Абдуллаев В.Х., Петухова А.Ю., Штанова А.А., Степина Д.А., 2023

of health care resources, the need for short-acting beta-agonists (SABA) and systemic glucocorticosteroids (SGCS), the level of asthma control according to ACT, and the quality of life according to AQLQ, FEV_1 levels and peripheral blood eosinophils.
Results. During 12 months of omalizumab therapy, the reduction in asthma exacerbation rate was 63.7% (from 2.01 ± 1.51 per patient per year to 0.73 ± 1.03) ($p < 0.001$), which was accompanied by a decrease in emergency calls and hospitalizations rates by 92.4 and 84.1%, respectively ($p < 0.001$). Improved asthma control (by ACT) from 9 (Q1-Q3: 7–13) to 20 points (Q1-Q3: 16–23); the proportion of patients with uncontrolled SA decreased from 97.4 to 48.7% ($p < 0.001$). The need for SABA decreased to 92.9% ($p < 0.001$). The proportion of patients on SGCS decreased from 60.5% to 15.8% ($p < 0.001$). The quality of life (AQLQ) significantly improved, FEV_1 increased ($p < 0.001$), the number of eosinophils in peripheral blood decreased ($p = 0.015$). By the end of the second year of therapy, the trend of improvement in indicators of efficacy continued.
Conclusions. During 1 year of therapy with omalizumab, patients with allergic SA experienced a significant decrease in the number of exacerbations and use of health care resources, improved quality of life and asthma control, reduced need for SABA and SGCS, and improved respiratory function. In patients treated with omalizumab for 2 years, there was a further improvement or stabilization of efficacy indicators.

Keywords: asthma, allergy, control, targeted therapy, genetically engineered biological drugs, omalizumab

For citation: Naumova V.V., Beltyukov E.K., Abdullaev V.Ch., Petukhova A.U., Shtanova A.A., Stepina D.A. Efficacy of two-year anti-IgE therapy in patients with severe allergic bronchial asthma in Sverdlovsk region. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):8–17. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-050.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является ресурсозатратным заболеванием. Частые и длительные обострения приводят к увеличению прямых и непрямых затрат здравоохранения, а также ложатся бременем на пациентов и их семьи [1–7]. С появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) ситуация меняется. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) таргетная терапия показала уменьшение числа обострений, госпитализаций [8–19]. РКИ обычно ограничены наблюдением в течение года. Условия терапии в реальной клинической практике отличаются от РКИ, нет четких указаний на необходимую длительность проводимой терапии. По данным наблюдательных исследований, в первые 2 года от терапии по разным причинам отказываются от 47 до 53% пациентов [20, 21]. Поэтому продолжается накопление данных об эффективности ГИБП в реальной клинической практике в долгосрочной перспективе.

Цель – оценить однолетнюю и двухлетнюю эффективность терапии омализумабом у пациентов с тяжелой аллергической бронхиальной астмой в Свердловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведенное исследование было проспективным открытым нерандомизированным, без контрольной группы, на связанных совокупностях. Исследование прошло этическую экспертизу в комитете ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Использование медицинских данных пациентов основывалось на их письменном информированном согласии.

В исследовании эффективности омализумаба принимали участие взрослые пациенты (18 лет и старше) с тяжелой атопической и смешанной бронхиальной астмой, включенные в регистр Свердловской области для проведения таргетной терапии. К критериям исключения относились: возраст младше 18 лет, ожидаемая продолжительность терапии менее 12 мес., тяжелые сопутствующие заболевания (симптоматическая АГ, ИБС, ХСН III и IV функционального класса, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез). При включении в регистр больных ТБА проводились верификация диагноза, фенотипирование заболевания, выбор ГИБП. В определении атопической ТБА или аллергического компонента смешанной астмы основное значение имело наличие доказанной, клинически значимой сенсибилизации к ингаляционным аллергенам (наличие у пациента клинических проявлений при контакте с аллергеном и положительные кожные пробы и/или положительный результат специфических IgE к этому аллергену или положительный результат Фадиатоп-теста).

Диагнозы аллергического ринита (АР), хронического полипозного риносинусита (ХПРС) и хронического риносинусита без полипов носа (ХРСбПН) устанавливались в соответствии с рекомендациями и руководствами по данным нозологиям [22–26].

Препарат омализумаб назначался согласно инструкции пациентам с наличием аллергического компонента в патогенезе астмы с расчетом дозы в зависимости от массы тела пациента и исходного уровня общего IgE, подкожно, кратностью введения 1 раз в 2 или 4 нед.

Набор пациентов проходил с июля 2017 г. по октябрь 2022 г. Оценка эффективности омализумаба проводилась через 4 и 12 мес. терапии путем сравнения с показателями до начала лечения ГИБП. На октябрь 2022 г. в регистре состояло 54 пациента, получающих омализумаб.

Эффективность омализумаба оценивалась по динамике обострений астмы за один год до начала таргетной терапии и в течение года применения препарата. За обострение ТБА считалось нарастание обструктивного синдрома, требующее госпитализации и/или увеличения объема терапии ГКС (ингаляционными или системными).

Вторичными конечными точками были: использование ресурсов здравоохранения (вызовы бригад скорой медицинской помощи и госпитализации из-за обострений астмы), динамика баллов АСТ-теста (Asthma Control Test), изменение структуры пациентов по уровню контроля, динамика потребности в короткодействующих бронхолитиках (КДБ) и системных глюкокортикостероидных препаратах (СГКС), динамика качества жизни по опроснику AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), эозинофилы периферической крови и объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$).

Данные по конечным точкам собирались на оценочных визитах: начало терапии, месяц 4 и месяц 12.

Надо отметить, что исследование проводилось в реальной клинической практике. Это повлияло на полноту сбора данных у пациентов. Так, по первичной конечной точке анализ проводился по данным 41 пациента (у 5 пациентов данные о количестве обострений не предоставлены, 8 пациентов по той или иной причине не закончили терапию 12 мес.) (*табл. 1*).

Анализ в подгруппах

Выделена подгруппа пациентов (n = 27), получающих омализумаб в течение 24 мес. и более. В данной подгруппе проведен анализ эффективности омализумаба в связанных совокупностях по количеству обострений БА, вызовов СМП и госпитализаций на первом и втором году терапии по сравнению с показателями в течение года до начала таргетной терапии. Также проанализирована динамика количества баллов по АСТ-тесту и функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$), использования КДБ и СГКС на визитах: начало терапии, месяц 4, месяц 12, месяц 18, месяц 24.

● ***Таблица 1.*** Количество наблюдений, вошедших в анализ связанных совокупностей в основном и дополнительном исследованиях

● ***Table 1.*** The number of observations included in the analysis of related populations in the main and additional studies

Показатели	Количество наблюдений, вошедших в анализ	
	Основное исследование (всего n = 54)	Анализ в подгруппах (всего n = 27)
Обострения астмы	41	27
Вызовы СМП	40	27
Госпитализации	39	27
Опросник АСТ	39	24
Уровень контроля над БА	39	24
Потребность в БДБ	37	25
Потребность в СГКС	38	25
Опросник AQLQ	31	17
Уровень эозинофилов периферической крови	36	22
Уровень $ОФВ_1$	36	21

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (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 двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 54 пациентов регистра, получающих омализумаб, 85,2% (n = 46) имели аллергическую ТБА (J45.0). Среди пациентов преобладали женщины 81,5% (n = 44). Средний возраст составил 45 ± 12 лет (95% ДИ 42–49). В группе пациентов со смешанной астмой чаще встречались ХПРС (ОШ 16,29; 95% ДИ 2,71–97,73; p = 0,002) и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (ОШ 19,50; 95% ДИ 2,68–141,93; p = 0,004). По остальным показателям статистически значимых различий не наблюдалось (*табл. 2*).

● ***Таблица 2.*** Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих омализумаб
● ***Table 2.*** Characteristics of patients with severe bronchial asthma taking omalizumab

Показатели	Всего n = 54	Фенотип J45.0 n = 46	Фенотип J45.8 n = 8
Женщины, n (%)	44 (81,5)	36 (78,3)	8 (100)
Мужчины, n (%)	10 (18,5)	10 (21,7)	0 (0,0)
Средний возраст, лет, M ± SD (95% ДИ)	45 ± 12 (42–49)	45 ± 12 (41–49)	46 ± 13 (35–57)
Средний возраст дебюта БА, лет, Me (Q1-Q3)	10 (4–28)	10 (3–20)	24 (13–43)
ИМТ, кг/м^2, Me (Q1-Q3)	26,9 (23,5–32,3)	26,95 (22,9–32,6)	24,8 (23,7–29,7)
Наличие АР, n (%)	47 (88,7)	40 (88,9)	7 (87,5)
Наличие ХПРС, n (%)	13 (24,5)	7 (15,6)	6 (75)
Наличие ХРСбПН, n (%)	3 (5,8)	3 (6,8)	0 (0,0)
Наличие атопического дерматита, n (%)	8 (15,1)	8 (17,8)	0 (0,0)
Наличие непереносимости НПВП, n (%)	6 (12,2)	2 (4,9)	4 (50)
Общий IgE, МЕ/л, Me (Q1-Q3)	162,0 (97,0–341,1)	165,0 (94,0–364,0)	126,0 (110,8–221,3)
Фадиатоп, PAU/l, Me (Q1-Q3)	4,38 (1,55–8,34)	4,09 (1,55–8,34)	5,88 (3,32–8,26)

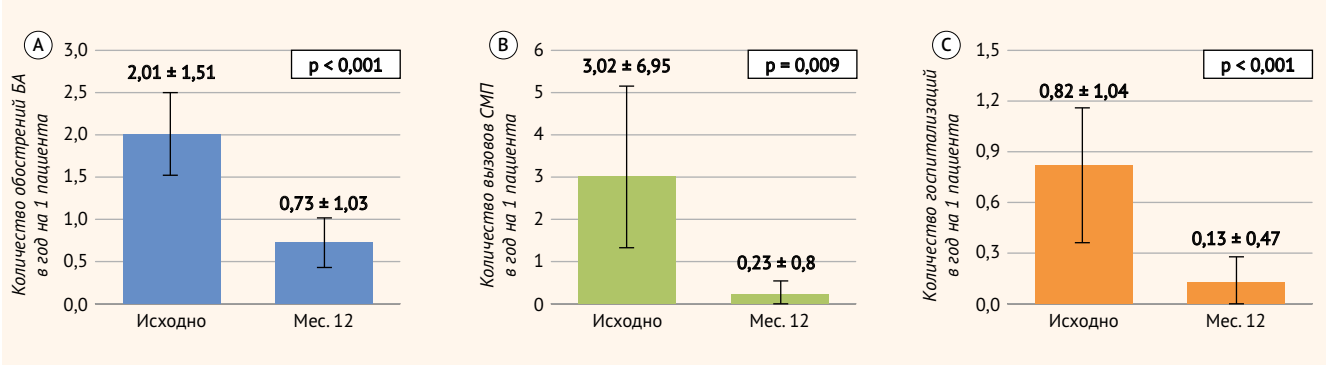
За год до начала терапии омализумабом у 75% пациентов фиксировались обострения астмы и среднее количество обострений составило 2,01 ± 1,51 (95% ДИ 1,54–2,49) на пациента в год. Через 12 мес. терапии обострения были зарегистрированы у 45,2% пациентов; наблюдалось статистически значимое снижение среднего количества обострений астмы до 0,73 ± 1,03 (95% ДИ 0,41–1,06) на пациента в год (p < 0,001) (*рис. 1A*).

Вместе со снижением числа обострений наблюдалось уменьшение числа вызовов СМП и госпитализаций из-за обострений астмы. В течение года до начала таргетной терапии 47,9% (n = 23) пациентов вызывали СМП по поводу обострений астмы и среднее количество вызовов составило 3,02 ± 6,95 (95% ДИ 0,8–5,25). За год терапии только 2 пациента вызывали СМП из-за обострений астмы и среднее количество вызовов снизилось до 0,23 ± 0,80 (95% ДИ -0,03–0,48) на пациента в год (p = 0,009) (*рис. 1B*). Также в течение года до начала таргетной терапии 47,9% (n = 23) пациентов были госпитализированы по поводу обострений астмы и среднее количество госпитализаций составило 0,82 ± 1,04 (95% ДИ 0,8–5,25). За год терапии количество госпитализированных с обострением астмы пациентов уменьшилось до трех человек и среднее количество госпитализаций составило 0,13 ± 0,47 (95% ДИ -0,02–0,28) (p < 0,001) (*рис. 1C*).

Анализ динамики баллов по АСТ-тесту выявил значимое увеличение с 9 баллов (Q1-Q3: 7–13) исходно до 17 баллов (Q1-Q3: 12–20) на 4-м мес. терапии. В дальнейшем также наблюдалось увеличение баллов до 20 (Q1-Q3: 16–23) на 12-м мес. терапии омализумабом (p < 0,001) (*рис. 2A*). На начальном визите 97,4% (n = 38) пациентов не имели контроля над заболеванием. За 12 мес. терапии омализумабом доля пациентов, не контролирующих астму, уменьшилась до 48,7%, соответственно, увеличилась доля пациентов с частично и полностью контролируемой астмой (p < 0,001) (*рис. 2B*).

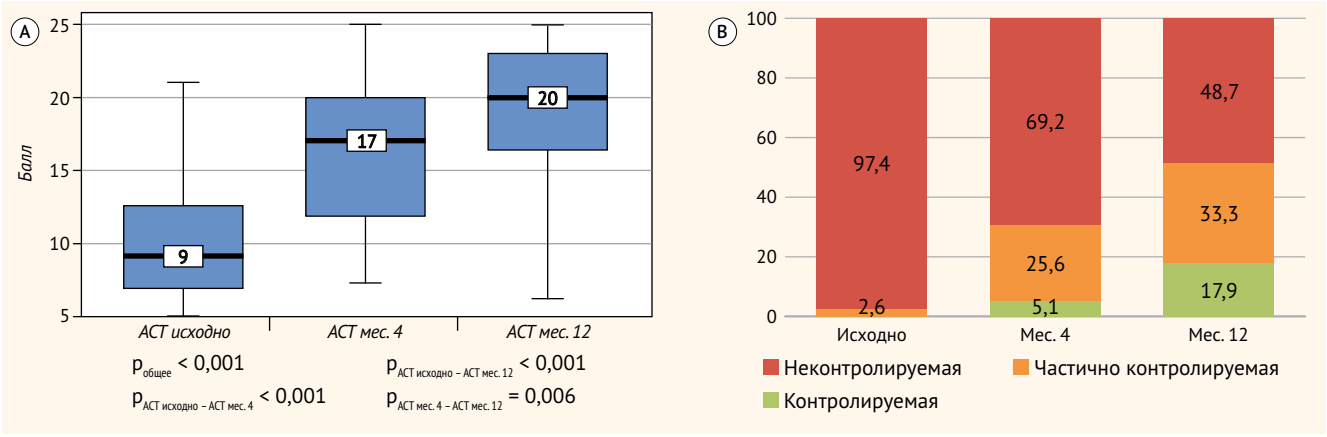
Улучшение контроля над астмой привело к снижению потребности в КДБ с 28,0 (Q1-Q3: 17,5–38,5) дозы в неделю исходно до 2,0 (Q1-Q3: 0,2–10,5) дозы в неделю на пациента через 12 мес. таргетной терапии (p < 0,001) (*рис. 3A*). До начала терапии омализумабом 60,5% (n = 23) пациентов получали СГКС (в постоянном режиме и курсами при обострениях). К 4-му мес. терапии доля пациентов, принимающих СГКС, снизилась до 18,4% и продолжала снижаться к 12-му мес. терапии до 15,8% (p < 0,001) (*рис. 3B*).

● ***Рисунок 1.*** Динамика количества обострений бронхиальной астмы и использования ресурсов здравоохранения на пациента в год до начала терапии и через год терапии омализумабом
● ***Figure 1.*** Changes in the number of asthma exacerbations and per patient-year utilization of healthcare resources before and one year after initiation of omalizumab therapy



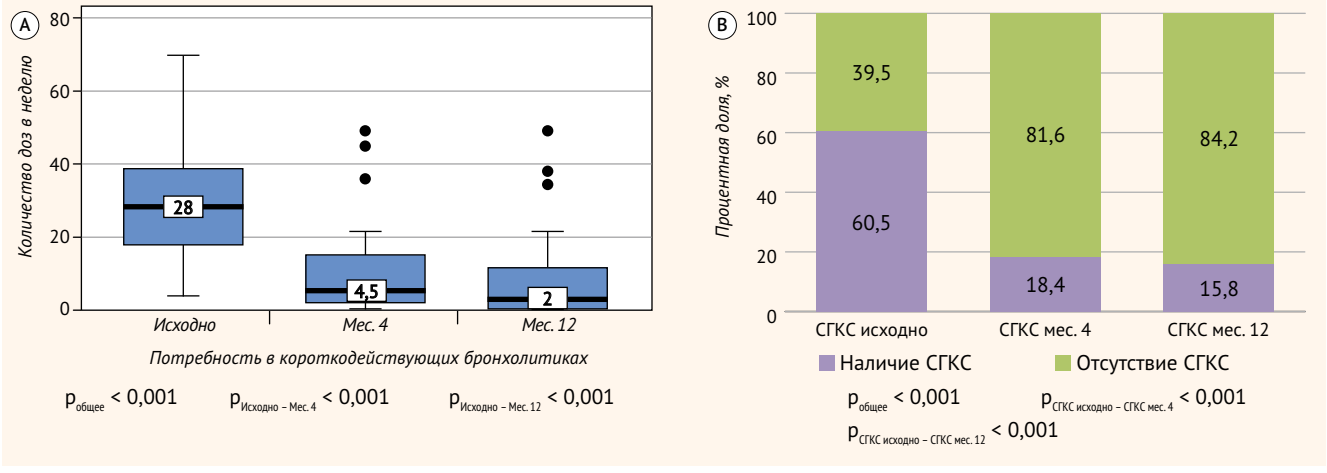
A – динамика количества обострений бронхиальной астмы на пациента в год до начала терапии и через год терапии омализумабом (p < 0,001*); B – динамика вызовов СМП по поводу обострений бронхиальной астмы на пациента в год до начала терапии и через год терапии омализумабом (p = 0,009*); C – динамика госпитализаций из-за обострений бронхиальной астмы на пациента в год до начала терапии и через год терапии омализумабом (p < 0,001*)
A – dynamics of asthma exacerbations per patient in the year before and after a year of therapy with omalizumab (p_{total} < 0.001*); B – dynamics of emergency calls for exacerbations of bronchial asthma per patient a year before the start of therapy and after a year of omalizumab therapy (p = 0.009*); C – dynamics of hospitalizations due to exacerbations of bronchial asthma per patient in the year before the start of therapy and after a year of therapy with omalizumab (p < 0.001*)

● ***Рисунок 2.*** Динамика контроля над тяжелой бронхиальной астмой за 12 мес. терапии омализумабом
● ***Figure 2.*** Dynamics of severe bronchial asthma control during 12 months of omalizumab therapy



A – динамика результатов АСТ-теста у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 12 мес. терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*); B – динамика структуры пациентов с тяжелой бронхиальной астмой по уровню контроля за 12 мес. терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*)
A – Dynamics of ACT test results in patients with severe bronchial asthma during 12 months of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*); B – Dynamics of the structure of patients with severe bronchial asthma by the level of control for 12 months of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*)

● ***Рисунок 3.*** Динамика фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы за 12 мес. лечения омализумабом
● ***Figure 3.*** Dynamics of pharmacotherapy of severe bronchial asthma during 12 months of treatment with omalizumab



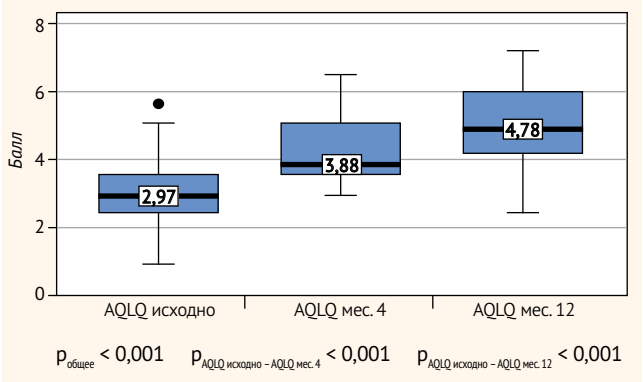
A – динамика потребности в короткодействующих бронхолитиках у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 12 мес. терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*); B – динамика потребности в системных глюкокортикостероидах у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 12 мес. терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*)
A – dynamics of SABA need in patients with severe bronchial asthma during 12 months of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*); B – dynamics of systemic glucocorticosteroids need in patients with severe bronchial asthma during 12 months of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*)

За период наблюдения зафиксировано увеличение количества баллов по опроснику качества жизни AQLQ с 2,97 (Q1-Q3: 2,48–3,52) исходно до 4,78 (Q1-Q3: 4,22–6,06) (p < 0,001) (*рис. 4*). За год терапии омализумабом выявлено улучшение функции внешнего дыхания: $ОФВ_1$ увеличился с 60,9 ± 20,1% (95% ДИ 54,1–67,8) исходно до 70,0 ± 21,8% (95% ДИ 62,6–77,4) (p < 0,001) (*рис. 5A*). Уровень эозинофилов периферической крови статистически значимо снизился с 342 кл/мкл (Q1-Q3: 186–510) исходно до 215 кл/мкл (Q1-Q3: 146–318) на 12-м мес. терапии (p = 0,015) (*рис. 5B*).

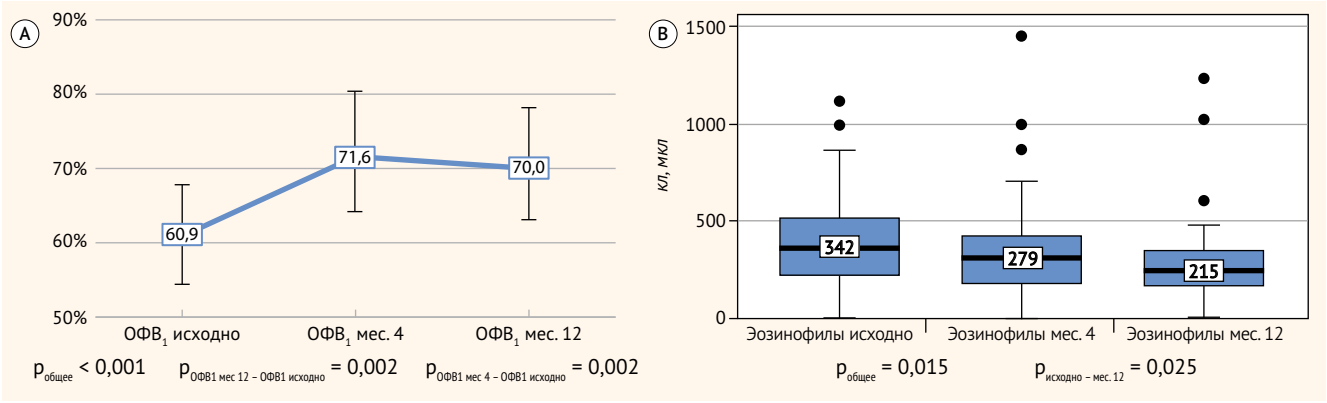
АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

За два года терапии наблюдалось статистически значимое снижение количества обострений БА с 2,28 ± 1,43 (95% ДИ 1,71–2,84) на одного пациента в год исходно до 0,74 ± 1,16 (95% ДИ 0,28–1,20) через 12 мес. терапии

● ***Рисунок 4.*** Динамика баллов по опроснику AQLQ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 12 мес. терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*)
● ***Figure 4.*** Dynamics of scores in the AQLQ questionnaire in patients with severe bronchial asthma during 12 months of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*)

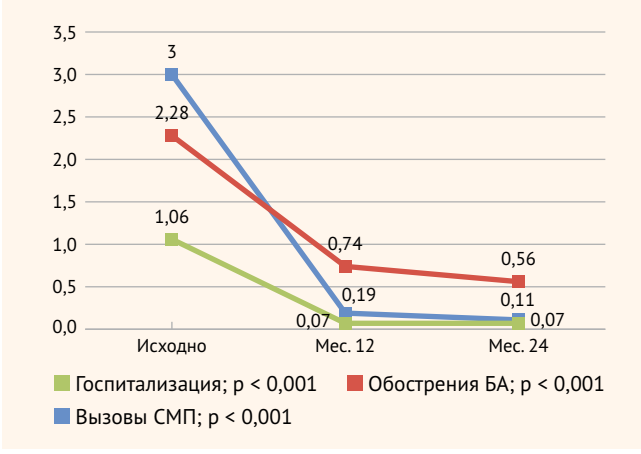


● ***Рисунок 5.*** Динамика функциональных и лабораторных показателей за 12 мес. терапии омализумабом
● ***Figure 5.*** Dynamics of functional and laboratory parameters for 12 months of omalizumab therapy

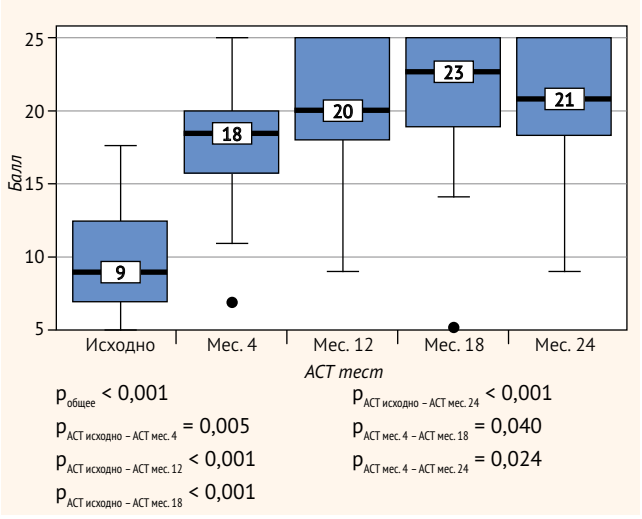


A – динамика уровня ОФВ1 (%) у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 12 мес. терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*); B – динамика эозинофилов периферической крови у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 12 мес. терапии омализумабом ($p_{общее}$ = 0,015*)
A – dynamics of FEV1 level (%) in patients with severe bronchial asthma during 12 months of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*); B – dynamics of peripheral blood eosinophils in patients with severe bronchial asthma during 12 months of omalizumab therapy (p = 0.015*)

● ***Рисунок 6.*** Динамика обострений бронхиальной астмы и использования ресурсов здравоохранения у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 2 года терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*)
● ***Figure 6.*** Dynamics of asthma exacerbations and use of healthcare resources in patients with severe asthma over 2 years of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*)



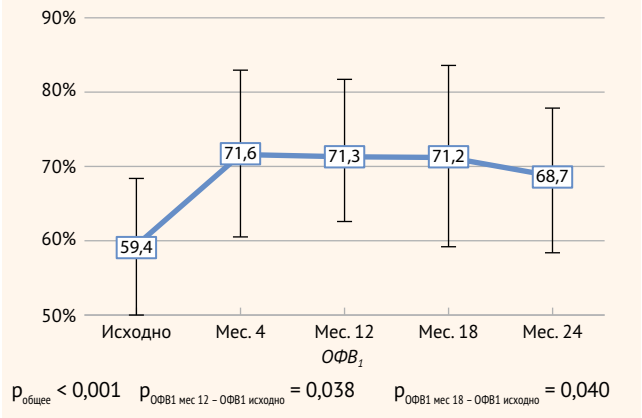
● ***Рисунок 7.*** Динамика баллов по АСТ-тесту у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 2 года терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*)
● ***Figure 7.*** Dynamics of ACT scores in patients with severe bronchial asthma over 2 years of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*)



и до 0,56 ± 0,97 (95% ДИ 0,17–0,94) через 24 мес. терапии омализумабом (p < 0,001). Также наблюдалось постепенное снижение количества вызовов СМП из-за обострений астмы в течение 24 мес. терапии (p < 0,001). Число госпитализаций статистически значимо снизилось за первый год терапии и сохранялось до конца второго года терапии (p < 0,001) (*рис. 6*).

Анализ динамики баллов по АСТ-тесту выявил улучшение контроля над астмой – рост показателя в первые 12 мес. терапии с последующей стабилизацией на втором году лечения (p < 0,001) (*рис. 7*). Количество баллов по опроснику качества жизни AQLQ значимо увеличивалось от визита к визиту: исходно 2,87 ± 0,77 (95% ДИ 2,47–3,26), через 4 мес. 4,33 ± 0,86 (95% ДИ 3,89–4,78), через 12 мес. 5,30 ± 0,89 (95% ДИ 4,84–5,76), через 18 мес. 5,36 ± 1,14 (95% ДИ 4,68–5,85), через 24 мес. 5,69 ± 1,05 (95% ДИ 5,15–6,22) (p < 0,001). По функции внешнего дыхания наблюдалось увеличение $ОФВ_1$

● ***Рисунок 8.*** Динамика ОФВ1 (%) у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 2 года терапии омализумабом ($p_{общее}$ < 0,001*)
● ***Figure 8.*** Dynamics of FEV1 (%) in patients with severe bronchial asthma over 2 years of omalizumab therapy (p_{total} < 0.001*)



с 59,4 ± 20,6% (95% ДИ 50,1–68,8) исходно до 71,6 ± 24,8% (95% ДИ 60,3–82,8) к 4-му мес. терапии. На месяце 12 и месяце 18 $ОФВ_1$ сохранялся на уровне месяца 4; на месяце 24 выявлено незначительное снижение до 68,7 ± 21,4% (95% ДИ 58,9–78,4), но динамика $ОФВ_1$ за 2 года оставалась статистически значимой ($p < 0,001$) (*рис. 8*). Уровень эозинофилов периферической крови снизился с 358 кл/мкл (Q1–Q3: 200–506) исходно до 240 кл/мкл (Q1-Q3: 153–304) через 2 года лечения омализумабом ($p = 0,068$). На оценочных визитах 4, 12 и 18 мес. наблюдалось колебание уровня эозинофилов: 273 кл/мкл (Q1–Q3: 163–373), 206 кл/мкл (Q1–Q3: 150–320), 260 кл/мкл (Q1–Q3: 142–372) соответственно.

За 24 мес. терапии омализумабом потребность в КДБ снизилась с 28,0 (Q1-Q3: 17,5–38,5) дозы в неделю на одного пациента исходно до 1,0 (Q1-Q3: 0,0–7,0) дозы в неделю на 12-м мес. и сохранялась на этом уровне на втором году терапии ($p < 0,001$) (*рис. 9A*). Доля пациентов, требующих назначения СГКС, снизилась с 68% исходно до 12% на 18-м мес. с дальнейшим незначительным увеличением до 20% на 24-м мес. терапии омализумабом ($p < 0,001$) (*рис. 9B*).

Из 54 пациентов регистра, получающих омализумаб, на первом году выбыли из терапии 8 пациентов (14,8%): 4 пациента по причине нежелательных явлений (крапивница, ангиоотек, осиплость голоса, повышение артериального давления, тромбоцитопения), 1 пациент – из-за неэффективности терапии и развития нежелательного явления (экзема кистей), 1 пациент – наступление беременности, 2 пациента – отказ по собственному желанию. На втором году прекратили терапию 4 пациента (7,4%): 2 – по причине снижения эффекта от терапии, 2 – отказ по собственному желанию. Пациенты, которым омализумаб был отменен из-за неэффективности, были переведены на другой ГИБП.

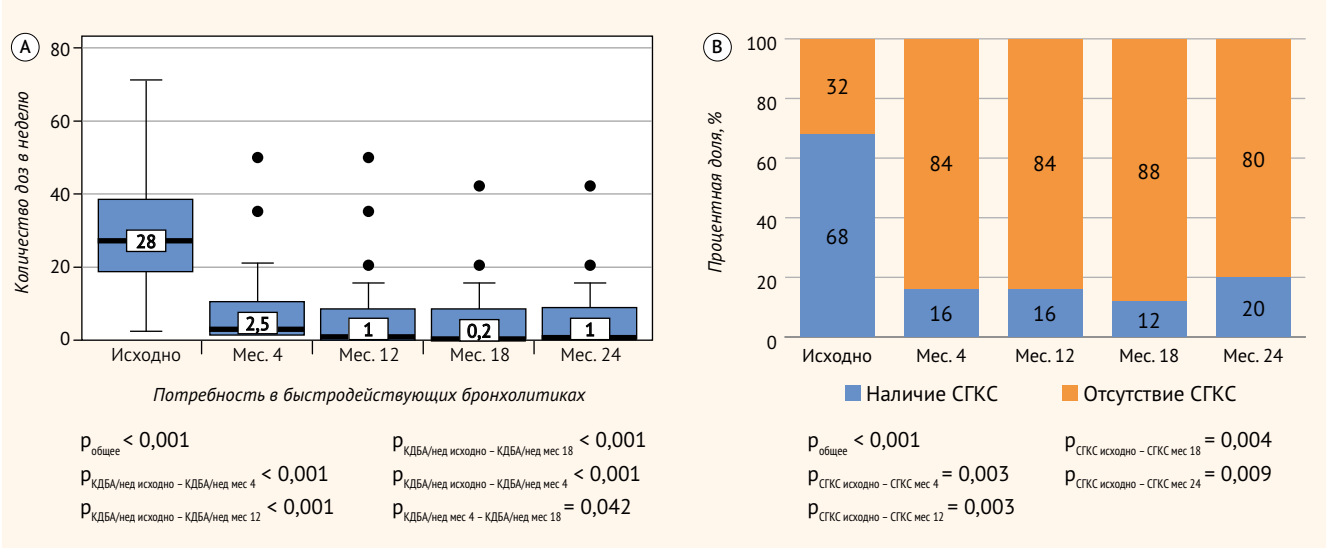
ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы определяли эффективность омализумаба у пациентов с ТБА на первом и втором году лечения. В РКИ эффективность омализумаба изучалась в сравнении с плацебо – выявили снижение частоты обострений на 25–59% на омализумабе по сравнению с плацебо [8, 10, 11, 13, 14, 18]. Исследования в реальной клинической практике проводятся без плацебо-контроля, эффективность сравнивается по отношению к исходным результатам. Мы получили снижение частоты обострений за 12 мес. терапии омализумабом на 63,7%, за 24 мес. – на 75,4%. Зарубежные авторы также наблюдали снижение обострений астмы от 65 до 75% [27–29] в периоды наблюдений от 4 мес. до 4 лет. Турецкие исследователи показали снижение обострений на первом году на 88,7% и на втором – на 90,7% [30].

В РКИ для оценки уровня контроля симптомов астмы часто используют ACQ в различных модификациях, в рутинной практике – АСТ-тест. Каждый ответ в тесте имеет числовое значение от 1 до 5, а суммарный балл характеризует уровень контроля симптомов [31]. Исследование EXELS показало, что лечение омализумабом значительно улучшает АСТ у пациентов с аллергической астмой: по окончании второго года лечения 59% пациентов имели АСТ ≥ 20 [32]. В нашем исследовании этот показатель у большинства пациентов составил 17 баллов на 4-м мес. терапии и 20 на 12-м мес. терапии омализумабом ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены A. Papaioannou et al.: в их исследовании среднее АСТ составило 20,1 в конце первого года терапии омализумабом с максимальным значением в 22,1 балла ($p < 0,001$) [33].

Постоянный прием омализумаба также позволяет снизить дозу СГКС или полностью прекратить их применение у некоторых пациентов. Так, в исследовании A. Papaioannou

● ***Рисунок 9.*** Динамика фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы за 2 года лечения омализумабом
● ***Figure 9.*** Dynamics of pharmacotherapy of severe bronchial asthma during 2 years of treatment with omalizumab



A – динамика потребности в короткодействующих бронхолитиках у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 2 года терапии омализумабом ($p_{общее} < 0,001$*) B – динамика потребности в системных глюкокортикостероидах у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 2 года терапии омализумабом ($p_{общее} < 0,001$*)
A. Dynamics of SABA need in patients with severe bronchial asthma during 2 years of omalizumab therapy ($p_{total} < 0.001$*) B. Dynamics of systemic glucocorticosteroids need in patients with severe bronchial asthma during 2 years of omalizumab therapy ($p_{total} < 0.001$*)

et al. 20% пациентов прекратили прием СГКС после 1 года терапии омализумабом [33]. Подобное снижение наблюдалось и в исследовании A. Mansur: 41% пациентов удалось полностью отказаться от приема СГКС после 12 мес. лечения омализумабом с общим снижением средней суточной дозы преднизолона на 76,7% [34]. В нашем исследовании к 12-му мес. терапии доля пациентов, принимающих СГКС, снизилась до 15,8% ($p < 0,001$).

Терапия омализумабом положительно влияет на функцию внешнего дыхания, что проявляется увеличением $ОФВ_1$. Например, в исследовании G. Braunstahl 2013 г. наблюдалось повышение $ОФВ_1$ на 9,8% через 12 мес. и на 8,7% через 24 мес. [35], а у A. Mansur – на 16,5% при лечении омализумабом в течение года [34]. Исследователи из Кувейта получили аналогичные результаты: $ОФВ_1$ увеличился в среднем с 55,5 до 70,4% уже через 16 нед. лечения омализумабом [36]. В нашем исследовании за год терапии омализумабом выявлено улучшение $ОФВ_1$ с 60,9% исходно до 70,0% ($p < 0,001$), что немного ниже, чем у других авторов.

По наблюдениям G. Canonica за 12 мес. терапии из 123 пациентов 7,3% (n = 9) прекратили прием омализумаба (4 из них из-за недостаточной эффективности) [37]. В нашем исследовании из 54 пациентов регистра, получающих омализумаб, на первом году выбыли из терапии 8 пациентов (14,8%). По данным канадских исследователей, за 2 года терапии из 1 160 пациентов выбыло 47,3%, при этом большая часть (29,5%) на первом году [21]. В исследовании в США прекращение лечения было зарегистрировано у 32,1 и 52,9% пациентов, получавших омализумаб (n = 970), после 1 и 2 лет лечения соответственно [20]. Таким образом, по данным зарубежных авторов, наблюдается тенденция большего отказа от омализумаба на первом году лечения. Доля пациентов, прекративших лечение омализумабом из-за отсутствия эффективности в исследованиях реальной клинической практики, была значительно выше, чем в РКИ [38], что, возможно, связано с влиянием строгих критериев включения и исключения в РКИ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, за 12 мес. терапии омализумабом у пациентов с тяжелой аллергической бронхиальной астмой наблюдалось значимое уменьшение числа обострений астмы и использования ресурсов здравоохранения по поводу обострений, улучшение контроля над заболеванием и качества жизни, снижение потребности в КДБ и СГКС, улучшение функции внешнего дыхания. У пациентов, получавших таргетную терапию в течение 24 мес., наблюдалось дальнейшее улучшение основных показателей эффективности терапии или их стабилизация на уровне первого года терапии.

Поступила / Received 08.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2023
Принята в печать / Accepted 25.02.2023

Список литературы / References

1. Bush A., Zar H.J. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(2):115–121. https://doi.org/10.1097/ACI.0B013E32834487AE.
2. To T., Stanojevic S., Moores G., Gershon A.S., Bateman E.D., Cruz A.A. et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012;12(1):1–8. https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204/TABLES/3.
3. Viegi G., Maio S., Fasola S., Baldacci S. Global Burden of Chronic Respiratory Diseases. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020;33(4):171177. https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1576.
4. Tan L., Reibman J., Ambrose C., Chung Y., Desai P., Llanos Ackert J.P. et al. Clinical and economic burden of uncontrolled severe noneosinophilic asthma. *Am J Manag Care.* 2022;28(6):E212–220. https://doi.org/10.37765/AJMC.2022.89159.
5. Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract.* 2017;3:1. https://doi.org/10.1186/S40733-016-0029-3.
6. Ivanova J.I., Bergman R., Birnbaum H.G., Colice G.L., Silverman R.A., McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1229–1235. https://doi.org/10.1016/J.JACI.2012.01.039.
7. Bourdin A., Fabry-Vendrand C., Ostinelli J., Ait-Yahia M., Darnal E., Bouee S. et al. The Burden of Severe Asthma in France: A Case-Control Study Using a Medical Claims Database. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1477–1487. https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2018.12.029.
8. Humbert M., Beasley R., Ayres J., Slavin R., Hébert J., Bousquet J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60(3):309–316. https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2004.00772.X.
9. Brown R., Turk F., Dale P., Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy.* 2007;62(2):149–153. https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2006.01310.X.
10. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J., Boulet L.P., Hedgecock S., Blogg M. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59(7):709–717. https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2004.00550.X.
11. Buhl R., Solèr M., Matz J., Townley R., O'Brien J., Noga O. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002;20(1):73–78. https://doi.org/10.1183/09031936.02.00278102.
12. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., Ayre G., Blogg M., Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004;59(7):701–708. https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2004.00533.X.
13. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., Condemi J.J., Reyes-Rivera I., Zhu J. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):573–582. https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
14. Ohta K., Miyamoto T., Amagasaki T., Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology (Carlton, Vic).* 2009;14(8):1156–1165. https://doi.org/10.1111/-J.1440-1843.2009.01633.X.
15. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hébert J., Lötvall J., Persson G.B., Chung K.F. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(4):632–638. https://doi.org/10.1111/J.1365-2222.2004.1916.X.
16. Bousquet J., Siergiejko Z., Świebocka E., Humbert M., Rabe K.F., Smith N. et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy.* 2011;66(5):671–678. https://doi.org/10.1111/-J.1398-9995.2010.02522.X.
17. Finn A., Gross G., Van Bavel J., Lee T., Windom H., Everhard F. et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):278–284. https://doi.org/10.1067/mai.2003.54.
18. Niven R., Chung K.F., Panahloo Z., Blogg M., Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008;102(10):1371–1378. https://doi.org/10.1016/J.RMED.2008.06.002.
19. Deniz Y.M., Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29(1):31–48. https://doi.org/10.1385/CRIAI:29:1:031.
20. Ke X., Kavati A., Wertz D., Huang Q., Wang L., Willey V.J. et al. Real-world Clinical Characteristics, Treatment Patterns, and Exacerbations in US Patients With Asthma Newly Treated With Omalizumab. *Clin Ther.* 2018;40(7):1140–1158.e4. https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2018.05.014.
21. Lee J.K., Amin S., Erdmann M., Kukaswadia A., Ivanovic J., Fischer A. et al. Real-world observational study on the characteristics and treatment pat-

terns of allergic asthma patients receiving omalizumab in Canada. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:725–735. https://doi.org/10.2147/PPA.S248324.
22. Ильяина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польнер С.А. *Аллергический ринит: клинические рекомендации.* 2018. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1.
Ilyaina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. *Allergic rhinitis: clinical guidelines.* 2018. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1.
23. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации.* 2020. Режим доступа: https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf.
Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Ilina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines.* 2020. (In Russ.). Available at: https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf.
24. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. https://doi.org/10.4193/RHINO12.000.
25. Bachert C., Pawankar R., Zhang L., Bunnag C., Fokkens W.J., Hamilos D.L. et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1). https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-25.
26. Bachert C., Han J.K., Wagenmann M., Hosemann W., Lee S.E., Backer V. et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):29–36. https://doi.org/10.1016/J.JACI.2020.11.013.
27. Molimard M., Buhl R., Niven R., Le Gros V., Thielen A., Thirlwell J. et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med.* 2010;104(9):1381–1385. https://doi.org/10.1016/J.RMED.2010.06.001.
28. Schumann C., Kropf C., Wibmer T., Rüdiger S., Stoiber K.M., Thielen A. et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012;6(4):215–227. https://doi.org/10.1111/J.1752-699X.2011.00263.X.
29. Tzortzaki E.G., Georgiou A., Kampas D., Lemessios M., Markatos M., Adamidi T. et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):77–82. https://doi.org/10.1016/J.PUPT.2011.11.004.
30. Gemıcıoğlu B., Çalişkaner Öztürk B., Duman B. Comparison of allergic asthma patients treated with omalizumab and non-allergic patients treated with continuous oral corticosteroids: results of five year follow-up therapies. *Tuberk Toraks*. 2016;64(2):97–104. https://doi.org/10.5578/tt.22074.
31. Van Dijk B.C.P., Svedsater H., Heddini A., Nelsen L., Balradj J.S., Alleman C. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: A targeted literature review. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):1–9. https://doi.org/10.1186/S12890-020-1090-5/TABLES/1.
32. Eisner M.D., Zazzali J.L., Miller M.K., Bradley M.S., Schatz M. Longitudinal changes in asthma control with omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS Study. *J Asthma.* 2012;49(6):642–648. https://doi.org/10.3109/02770903.2012.690477.
33. Papaioannou A.I., Mplizou M., Porpodis K., Fouka E., Zervas E., Samitas K. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with allergic asthma: A real-life study. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(3):235–242. https://doi.org/10.2500/AAP.2021.42.210014.
34. Mansur A.H., Srivastava S., Mitchell V., Sullivan J., Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med*. 2017;124:36–43. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.01.008.
35. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R., Georgiou P., Peachey G., Bruce J. The eXpeRience registry: the "real-world" effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141–1151. https://doi.org/10.1016/J.RMED.2013.04.017.
36. Al-Ahmad M., Arifhodzic N., Nurkic J., Maher A., Rodriguez-Bouza T., Al-Ahmed N. et al. "Real-life" Efficacy and Safety Aspects of 4-Year Omalizumab Treatment for Asthma. *Med Princ Pract.* 2018;27(3):260–266. https://doi.org/10.1159/000487482
37. Canonica G.W., Colombo G.L., Rogliani P., Santus P., Pitotti C., Di Matteo S. et al. Omalizumab for Severe Allergic Asthma Treatment in Italy: A Cost-Effectiveness Analysis from PROXIMA Study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:43–53. https://doi.org/10.2147/RMHP.S211321.
38. Caminati M., Senna G., Guerriero M., Dama A.R., Chieco-Bianchi F., Stefanizzi G. et al. Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: what we know and what we should address. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:28–35. https://doi.org/10.1016/J.PUPT.2015.01.006.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Бельтюков Е.К.**
Концепция и дизайн исследования – **Наумова В.В., Бельтюков Е.К.**
Написание текста – **Наумова В.В., Штанова А.А., Степина Д.А.**
Сбор и обработка материала – **Наумова В.В., Абдуллаев В.Х., Петухова А.Ю.**
Обработка рисунков – **Абдуллаев В.Х., Степина Д.А.**
Обзор литературы – **Наумова В.В., Петухова А.Ю., Штанова А.А., Степина Д.А.**
Анализ материала – **Наумова В.В.**
Редактирование – **Бельтюков Е.К.**

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeny K. Beltyukov**
Study concept and design – **Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov**
Text development – **Veronika V. Naumova, Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina**
Collection and processing of material – **Veronika V. Naumova, Vugar Ch. Abdullaev, Anna U. Petukhova**
Work with graphic material – **Vugar Ch. Abdullaev, Daria A. Stepina**
Literature review – **Veronika V. Naumova, Anna U. Petukhova, Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina**
Material analysis – **Veronika V. Naumova**
Editing – **Evgeny K. Beltyukov**

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах:

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; https://orcid.org/0000-0002-3028-2657; nika.naumova@gmail.com
Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-2485-2243; asthma@mail.ru

Абдуллаев Вугар Ханларович, врач-пульмонолог, Красноуфимская районная больница; 623300, Россия, Красноуфимск, ул. Транспортная, д. 12; https://orcid.org/0000-0002-5825-2222; Vuga-222@rambler.ru
Петухова Анна Юрьевна, к.м.н., врач-пульмонолог, врач аллерголог-иммунолог, заведующая городским амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии, Центральная городская клиническая больница №6 города Екатеринбурга; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34; https://orcid.org/0000-0002-5103-2446; anna-petuhova@mail.ru
Штанова Александра Александровна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; http://orcid.org/0000-0002-8104-0017; alekshtanova@gmail.com
Степина Дарья Артемовна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-5365-7792; d.stepina37@gmail.com

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3028-2657; nika.naumova@gmail.com
Evgeny K. Beltyukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2485-2243; asthma@mail.ru
Vugar Ch. Abdullaev, Pulmonologist, Krasnoufimsk Regional Hospital; 12, Transportnaya St., Krasnoufimsk, 623300, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5825-2222; Vuga-222@rambler.ru
Anna U. Petukhova, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist, Allergist-immunologist, Head of the Outpatient Consultation Department of Allergology and Immunology, Central City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5103-2446; anna-petuhova@mail.ru
Alexandra A. Shtanova, Student, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8104-0017; alekshtanova@gmail.com
Daria A. Stepina, Student, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5365-7792; d.stepina37@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2022-004

Оригинальная статья / Original article

Опыт применения иммунобиологических препаратов в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сочетанной патологией

В.П. Середа[1,6]✉, https://orcid.org/0000-0002-7958-7451, vsereda@sogaz-clinic.ru
Д.А. Свиридо[2], https://orcid.org/0000-0001-6924-0799, teratology@mail.ru
М.В. Комаров[3], https://orcid.org/0000-0003-4471-3603, 7_line@mail.ru
О.А. Смульская[4,5], https://orcid.org/0000-0002-7615-2073, olgasmul@yandex.ru

[1] ООО «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6а

[2] Городская больница №26; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

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

[4] Клиническая ревматологическая больница №25; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30

[5] Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

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

Резюме

Введение. Накопление клинического опыта по применению биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в реальной клинической практике с возможным выявлением дополнительных, не описанных ранее клинических результатов представляет практический интерес.

Цель. Получить клинический опыт по применению биологической терапии при ТБА в реальной клинической практике, в т. ч. у полиморбидных пациентов, с возможным выявлением дополнительных, не описанных в рандомизированных клинических исследованиях клинических результатов. Представить результаты наблюдательного исследования, отражающие опыт применения бенрализумаба при ТБА в реальной клинической практике г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Представлены результаты более чем годичного наблюдения 18 пациентов с эозинофильной ТБА (12 женщин, 6 мужчин 28–74 лет, средний возраст 55 ± 11,9 года). Пациенты получали бенрализумаб в дополнение к базисной медикаментозной терапии астмы. Проводилось клиническое, лабораторное, функциональное обследование пациентов, оценка частоты обострений и дополнительных клинических эффектов.

Результаты. Показано, что включение бенрализумаба в комплексную терапию приводило к значимому улучшению контроля над заболеванием, улучшению бронхиальной проводимости, значительному снижению эозинофилии крови и сокращению числа обострений. Приведены клинические примеры, свидетельствующие о стабилизирующем влиянии данной терапии на течение рецидивирующего назального полипоза и положительных эффектах на течение эозинофильного гранулематозного полиангиита, манифестировавшего клиникой ТБА.

Выводы. В реальной клинической практике подтверждена возможность существенного улучшения контроля у пациентов с ТБА при применении биологической терапии. При этом получены данные, которые позволят в будущем расширить показания к применению бенрализумаба.

Ключевые слова: контроль над бронхиальной астмой, эозинофилия, моноклональные антитела, биологическая терапия, бенрализумаб, меполизумаб, полипоз носа, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, реальная клиническая практика

Для цитирования: Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Смульская О.А. Опыт применения иммунобиологических препаратов в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сочетанной патологией. *Медицинский совет*. 2023;17(4):18–27. https://doi.org/10.21518/ms2022-004.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the use of immunobiological drugs in the treatment of patients with severe bronchial asthma and comorbidities

Vitaliy P. Sereda[1,6]✉, https://orcid.org/0000-0002-7958-7451, vsereda@sogaz-clinic.ru
Dmitrij A. Svirido[2], https://orcid.org/0000-0001-6924-0799, teratology@mail.ru
Mikhail V. Komarov[3], https://orcid.org/0000-0003-4471-3603, 7_line@mail.ru
Olga A. Smulskaya[4,5], https://orcid.org/0000-0002-7615-2073, olgasmul@yandex.ru

[1] LLC “My Medical Center”; 1/6a, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia

[2] Saint-Petersburg City Hospital No. 26: 2, Kostyushko St., St Petersburg, 290068, Russia

© Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Смульская О.А., 2022

[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia
[4] Clinical Rheumatology Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya St., St Petersburg, 190068, Russia
[5] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia
[6] Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. The accumulation of clinical experience in the use of biological therapy in patients with severe bronchial asthma (SBA) in real-world clinical practice with the possible identification of additional, previously undescribed clinical results is of practical interest.

Aim. The goal of the study is to present results of observational study that reflects experience of using benralizumab in SBA in real-world clinical practice in city of Saint Petersburg.

Materials and methods. We presents results of more than 1 year observation of 18 patients with eosinophilic SBA (12 females, 6 males, age from 28 to 74, average age 55 ± 11.9 years). Patients received benralizumab in addition to standard medical management. Conducted clinical, laboratory, functional examination of patients, assessment of the frequency of exacerbations and additional clinical effects.

Results. It was shown that the inclusion of benralizumab in complex therapy led to a significant improvement in disease control, improved bronchial conduction, a significant decrease in blood eosinophilia and a reduction in the number of exacerbations. Clinical examples are given that evidence to the stabilizing effect of this therapy on the course of recurrent nasal polyposis and the positive effects on the course of eosinophilic granulomatous polyangiitis, manifested by SBA.

Conclusions. In real clinical practice, the possibility of a significant improvement in control in patients with SBA with the use of biological therapy has been confirmed. At the same time, data have been obtained that will allow expanding the indications for the use of benralizumab in the future.

Keywords: asthma control, eosinophilia, monoclonal antibodies, biological therapy, benralizumab, mepolizumab, nasal polyposis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, real-world clinical practice

For citation: Sereda V.P., Svirido D.A., Komarov M.V., Smulskaya O.A. Experience with the use of immunobiological drugs in the treatment of patients with severe bronchial asthma and comorbidities. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):18–27. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-004.

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

ВВЕДЕНИЕ

В России до 6,9% взрослого населения страдает бронхиальной астмой (БА), при этом доля больных тяжелой БА (ТБА) составляет 5–20% [1, 2]. Одной из характеристик ТБА является резистентность к таким стандартным инструментам базисной фармакотерапии, как ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и антилейкотриеновые препараты.

ТБА характеризуется неконтролируемым течением заболевания, частыми обострениями с высоким риском госпитализаций. На современном этапе рекомендуется индивидуализация подходов к ведению пациентов с учетом фенотипов и эндотипов БА [1, 3–5]. При этом наблюдается заметный прогресс в терапии Т2-эндотипа БА, характеризующегося преимущественно эозинофильным типом воспаления. Последние клинические рекомендации GINA-2022 отдают предпочтение в этом случае препаратам биологической терапии, в то время как ранее успех в подавлении эозинофильного воспаления ассоциировался в основном с наращиванием дозы иГКС, а также вынужденным переходом на системные стероиды в терапии ТБА [6, 7].

Под биологической терапией принято понимать применение моноклональных антител, направленных против ключевых патогенетических факторов. В настоящее время в мире зарегистрированы 5 препаратов моноклональных антител (АТ) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) Т2-эндотипа (Т2-ТБА): АТ, связывающие иммуноглобулин (Ig) E (анти-IgE – омализумаб), антагонисты интерлейкина-5 (IL) (анти-IL-5 – меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (анти-IL-5Rα – бенрализумаб), а также АТ, избирательно связывающиеся с рецептором IL-4 и -13 (анти-IL-4/13Rα – дупилумаб) [8, 9]. Дифференцированное назначение биологических препаратов должно быть основано на фенотипировании [10]. Бенрализумаб – антитело, блокирующее рецептор к IL-5 на поверхности эозинофилов, что не только препятствует связыванию IL-5 со своими рецепторами, но и обеспечивает антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность лимфоцитов, реализуемую натуральными киллерами. Доказанными клиническими эффектами бенрализумаба при ТБА являются улучшение контроля над заболеванием, снижение частоты обострений, улучшение функции легких и снижение поддерживающих доз системных ГКС при стероидозависимой ТБА [11–14]. Имеются указания по эффективности препарата при полипозном риносинусите [15]. Результаты терапии бенрализумабом в рамках широкой программы исследований реальной клинической практики MELTEMI, PONENTE, ZEPHYR подтверждаются опытом российских врачей [16–18].

Цель. Получить клинический опыт по применению биологической терапии при ТБА в реальной клинической практике, в т. ч. у полиморбидных пациентов, с возможным выявлением дополнительных, не описанных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) клинических результатов. Данное исследование является наблюдательными и отражает опыт применения бенрализумаба у пациентов с ТБА в реальной клинической практике г. Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Международного медицинского центра «СОГАЗ» и СПб ГБУЗ «Городская больница №26» г. Санкт-Петербурга. В период с 2019 по 2022 г. обследовано и находилось под наблюдением 18 пациентов с эозинофильной ТБА: 12 женщин (66,7%) и 6 мужчин (33,3%) в возрасте от 28 до 74 лет (55 ± 11,9 года). Все пациенты получали бенрализумаб в течение не менее 1 года в дополнение к базисной медикаментозной терапии БА. Обследования пациентов проводили в амбулаторном режиме: до назначения бенрализумаба и в последующем в течение не менее года терапии регламентно с учетом характера течения заболевания, но не реже одного раза в 6 мес.

Основанием для назначения бенрализумаба считали неконтролируемое течение БА, несмотря на проводимую базисную терапию (высокие дозы ингаляционных ГКС (иГКС) в комбинации с длительно действующими β_2-агонистами и тиотропия бромидом ± монтелукаст) при исключении проблем неправильного применения ингаляторов, низкой приверженности к терапии, альтернативных диагнозов и значимой коморбидной патологии, наличие обострений, требующих применения системных ГКС (не менее двух в течение последнего года) и выявление эозинофилии крови (количество эозинофилов ⩾ 300 кл/мкл) в анамнезе за последние 12 мес.

Бенрализумаб назначали в дозе 30 мг подкожно каждые 4 нед. – первые 3 инъекции, в последующем – 30 мг подкожно каждые 8 нед.

При клинической оценке анализировали динамику жалоб пациентов и изменения в проводимой терапии. Контроль над БА оценивали с помощью опросника по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire – ACQ-5). Каждому из пунктов опросника присваивалось значение по 7-балльной шкале (0 – хороший контроль, 6 – плохой контроль). Общий балл по ACQ-5 вычислялся как среднее арифметическое для 5 ответов: <0,5–0,75 – хороший контроль; 0,75–1,5 – частичный контроль; >1,5 – неконтролируемая БА.

У всех пациентов выполняли лабораторные исследования – клинический анализ крови (венозная кровь) с подсчетом абсолютного содержания эозинофилов и спирометрию. Оценивали объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) с использованием должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером. Для бронходилатационного теста использовалась ингаляция 400 мкг вентолина с помощью дозированного аэрозольного ингалятора и повторным исследованием через 20 мин.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 7,0 при помощи параметрических и непараметрических методов. У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Базисная терапия на момент назначения бенрализумаба у всех пациентов была представлена комбинацией высоких доз иГКС с длительно действующими β_2-агонистами (в 14 случаях будесонид/формотерол, в 2 случаях флутиказона пропионат/сальметерол и в двух случаях флутиказона фуроат/вилантерол в сочетании с тиотропия бромидом Респимат 5 мкг/сут.) Большинство (n = 16; 89%) пациентов также получали монтелукаст 10 мг/сут длительными курсами либо на регулярной основе. Постоянный прием системных стероидов (стероидозависимая БА) на момент включения в исследование выявлен у двух (11%) пациентов со средней поддерживающей дозой 6 и 8 мг/сут метилпреднизолона.

Значимой сопутствующей патологией являлся полипоз носа, который выявлен у 10 (55,6%) пациентов. При этом полипэктомия в анамнезе, в т. ч. повторная, потребовалась 7 пациентам. По данному поводу пациенты получали лечение назальными стероидами и находились под регулярным наблюдением врача-оториноларинголога. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе выявлялась у половины (n = 5) пациентов с ТБА и полипозом носа.

Отражением неудовлетворительного контроля БА на момент включения в исследование явились значения ACQ-5, которые составили в среднем 2,2 ± 0,68 балла. Эозинофилия крови в анамнезе выявлялась у всех пациентов, при этом абсолютные значения эозинофилов варьировали от 300 до 1400 клеток/мкл и в среднем составляли 596 ± 314,1 клеток/мкл. Средний постбронходилатационный уровень $ОФВ_1$ на момент включения в исследование составлял 64 ± 13,9% должных значений (46–96% должных значений).

Улучшение клинического состояния на фоне терапии бенрализумабом в виде уменьшения выраженности респираторных симптомов, снижения потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитиков и улучшения переносимости физических нагрузок отмечено у всех пациентов. Причем у большинства (n = 14; 78%) пациентов клиническое улучшение наблюдалось к исходу первого месяца терапии и у всех к исходу третьего месяца терапии. Динамика клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей показана в *табл. 1*.

Отражением механизма действия бенрализумаба, связанного с антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью, явилась наблюдаемая нами динамика эозинофилии крови ($p < 0,01$). Уже на первом визите (1–3 мес. терапии) у подавляющего большинства (n = 15, 83%) уровень эозинофилии варьировал от 0 до 100 клеток/мкл и только у троих пациентов несущественно превышал уровень 100 клеток/мкл. К окончанию года наблюдения (визит 2) у ряда пациентов наблюдали повышение уровня эозинофилии крови, причем у четырех пациентов (22%) 150 и выше клеток/мкл, а у одного пациента регистрировали уровень 350 клеток/мкл. Это, вероятно, может объясняться некоторым эффектом ускользания. При этом нами отмечено, что динамика эозинофилии не коррелировала с каким-либо клиническим ухудшением.

● ***Таблица 1.*** Динамика клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на фоне лечения

● ***Table 1.*** Dynamics of clinical symptoms, laboratory and instrumental values in patients with SPA during treatment

Показатель	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 1 vs Визит 2	Визит 1 vs Визит 3
Контроль БА (ACQ-5, баллы)	2,3 ± 0,69	1,4 ± 0,38	1,3 ± 0,21	p < 0,05	p < 0,05
Эозинофилы крови, клеток/мкл	595 ± 314	52 ± 46,6	98 ± 91,9	p < 0,01	p < 0,01
ОФВ1, % должн.	64 ± 13,8	66 ± 12,2	67 ± 12,1	p = 0,08	p < 0,05

Повышение среднего уровня $ОФВ_1$ отражало положительную динамику на фоне комплексной терапии с применением бенрализумаба. При этом достоверное (p < 0,05) улучшение регистрировали только на втором визите, что может объясняться малым количеством наблюдений.

До начала лечения бенрализумабом у всех пациентов наблюдались ежегодные обострения БА (от 1 до 4 раз в год), требующие применения системных ГКС. При этом у большинства (n = 12, 67%) пациентов обострения требовали госпитализации до 1 раза в год. На фоне терапии число обострений значимо (p < 0,05) снизилось и у 11 (61%) пациентов мы не регистрировали обострений, потребовавших курса системных ГКС (*рис. 1*). В остальных случаях наблюдали не более одного обострения за 1 год лечения. Ни в одном случае не потребовалась госпитализация пациентов.

У двух пациентов, принимавших системные ГКС на регулярной основе, удалось добиться снижения стероидозависимости. У одного пациента положительная клиническая динамика позволила полностью отменить прием препарата, а у второго пациента поддерживающая доза метилпреднизолона была снижена с 8 до 2 мг/сут.

За период наблюдения ни у одного пациента с ТБА мы не наблюдали появления симптомов, которые можно было трактовать как нежелательные явления.

С целью демонстрации различных аспектов положительных клинических эффектов бенрализумаба, требующих обсуждения и дальнейшего изучения, приводим клинические примеры из числа пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

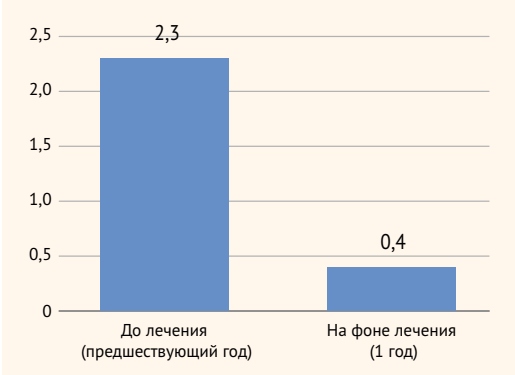
Пациентка П. 1950 года рождения. БА диагностирована в 2018 г. в связи развитием респираторной симптоматики на фоне приема аспирина. С 2019 г. отметила ухудшение носового дыхания и обоняния, проходила обследование у лора, получала назальные стероиды с недостаточным эффектом. При МСКТ-обследовании в 2020 г. выявлено объемное образование в области ячеек решетчатой кости, распространяющееся в обе лобные, основную и обе верхнечелюстные пазухи с локальной костной деструкцией, а также в переднюю черепную ямку с размерами 11 × 19 × 18 мм (*рис. 2а*). Распространение образования в переднюю черепную ямку было также подтверждено МРТ головного мозга (*рис. 2б*).

В апреле 2020 г. пациентке было выполнено удаление образования придаточных пазух носа вместе с интракраниальным компонентом с одномоментной пластикой основания черепа. Гистологическое исследование операционного материала образования было представлено воспалительным полипом с мукозно-клеточной гиперплазией. После выписки из нейрохирургического стационара женщина получала базисную терапию БА с частичным контролем течения заболевания и местную терапию по назначению лора. При проведении контрольной МРТ головного мозга в апреле 2021 г. был выявлен продолженный рост образования с сохранением вовлечения структур передней черепной ямки (*рис. 3*).

Выявленные изменения потребовали выполнения оперативного лечения в мае 2021 г. – повторное удаление образования решетчатого лабиринта с интракраниальным

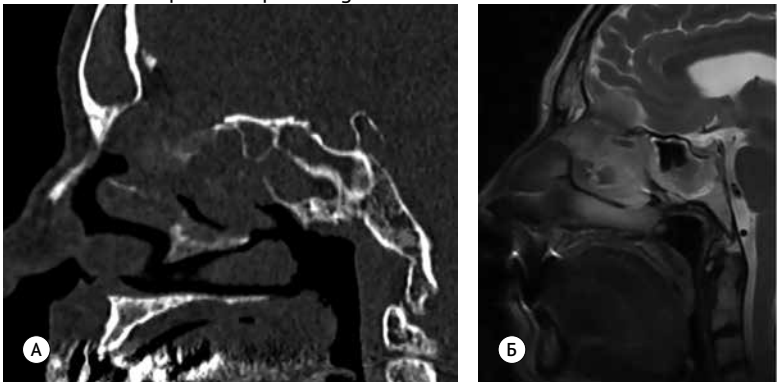
● ***Рисунок 1.*** Динамика числа обострений у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне лечения бенрализумабом в течение 1 года

● ***Figure 1.*** Dynamics of asthma exacebrations in patients with SPA during treatment with benralizumab for 1 year



● ***Рисунок 2.*** Пациент П. КТ- (а) и МРТ-исследование (б) от 2020 г., отражающее полипоз околоносовых пазух с локальной костной деструкцией и распространением процесса в переднюю черепную ямку

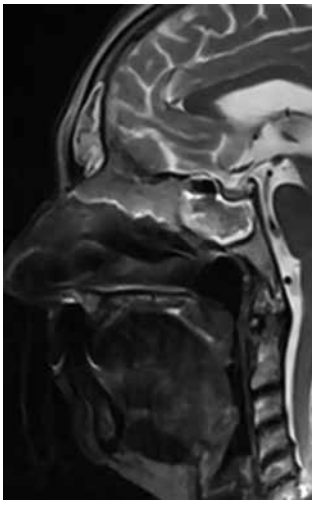
● ***Figure 2.*** Computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) from 2020 showing polyposis of paranasal sinuses with local bone destruction and process spreading into anterior cranial fossa



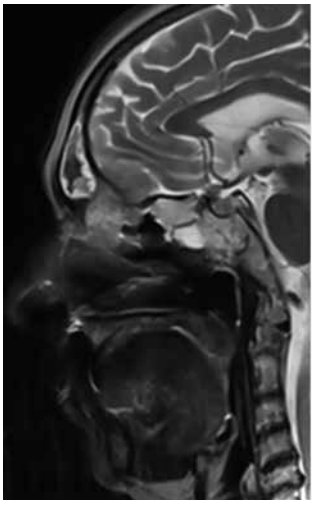
компонентом с одномоментной пластикой переднего основания черепа. Повторное гистологическое исследование операционного материала показало тот же результат – воспалительный полип с мукозно-клеточной гиперплазией. В последующем пациентке была назначена терапия бенрализумабом по показанию «недостаточно контролируемая БА в сочетании с рецидивирующим течением полипоза околоносовых пазух». Клинически наблюдали улучшение контроля БА. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга в июне 2022 г. выявлено сохранение объемного процесса в решетчатой кости с вовлечением передней черепной ямки без признаков увеличения в размере интракраниального компонента (*рис. 4*).

Приведенный клинический пример отражает агрессивный характер течения хронического полипозного риносинусита у пациента с аспириновой БА, заключающегося в быстром (~1 год) рецидивировании процесса после оперативного лечения, несмотря на терапию назальными ГКС, с интракраниальным распространением полипозной ткани. Налицо неэффективность хирургического лечения, направленного на попытку тотальной резекции полипозной ткани, поразившей придаточные пазухи носа, прорастающей в переднюю черепную ямку. Добавление к комплексной терапии бенрализумаба после повторного оперативного лечения обеспечило безрецидивное течение полипоза на протяжении года наблюдения, наряду с улучшением течения БА. Отсутствие отрицательной динамики и рецидивирования полипозного процесса после назначения бенрализумаба может отражать «стабилизирующее» влияние препарата.

● ***Рисунок 3.*** Пациент П. МРТ-исследование от 2021 г., отражающее рецидив полипозного процесса и продолженный рост образования с сохранением вовлечения структур передней черепной ямки
● ***Figure 3.*** MRI from 2021 showing recurrent polyposis process and continuation of polyp growth process with involvement of structures in anterior cranial fossa



● ***Рисунок 4.*** Пациент П. МРТ-исследование от 2022 г., отражающее стабилизацию полипозного процесса и отсутствие продолженного роста на фоне терапии бенрализумабом
● ***Figure 4.*** MRI from 2022 showing stabilization of polyposis process and absence of growth continuation during treatment with benralizumab



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент Н. 1962 года рождения. Страдает БА и полипозным риносинуситом с 25-летнего возраста. С 1990 по 2015 г. курил (индекс ТК ~ 18 пачка/лет). По результатам выполнявшихся ранее спирометрий (2008–2015 гг.) выявлялись обструктивные нарушения ($ОФВ_1$ = 55–61% должн.; $ОФВ_1$/ФЖЕЛ 62–66). С 2005 г. получал регулярную базисную терапию будесонидом/формотеролом Турбухалер 160/4,5 мкг по 1–2 ингаляции 2 раза в сутки, на фоне чего был удовлетворительный контроль течения заболевания до 2018 г. При выполнении рентгенологических исследований (данные не представлены) в тот период выявлялось усиление легочного рисунка, признаки пневмосклероза. КТ ОГК не выполнялась. Летом 2018 г. в связи с прогрессированием симптомов астмы (усиление кашля, приступов одышки) базисная терапия была дополнена приемом монтелукаста 10 мг/сут, что привело к кратковременному улучшению контроля за течением заболевания.

С осени 2018 г. стал отмечать постепенное усиление кашля, учащение приступов удушья. В январе 2019 г. впервые обратился к пульмонологу ММЦ «СОГАЗ». При анализе архива медицинской документации было выявлено, что с осени 2018 г. у пациента выявлялась эозинофилия до 12–14% (0,9–1,0 × 10^9/л) с максимальными значениями до 17,6% (абс. 1,37 × 10^9/л) в январе 2019 г., отмечено повышение уровня IgE общ. до 860 МЕ/мл.

По КТ ОГК от 28.12.2018 г.: множественные, заполненные плотным содержимым бронхоэктазы по типу бронхоцеле, локальные участки бронхиолита и утолщение стенок бронхов, слабовыраженная внутригрудная лимфаденопатия. По совокупности клинических данных (потеря контроля течения БА, выявленные бронхоэктазии, длительный прием ингаляционных стероидов, высокий уровень эозинофилии крови и IgE общ.) проведен диагностический поиск для исключения микотической инфекции. По результатам ФБС выявлены элементы мицелия в дыхательных путях, лабораторно БАЛ-антиген *Aspergillus* не обнаружен, антиген *Criptococcus* положительный.

В связи с выявленными изменениями пациент был направлен в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, где проходил стационарное лечение в период с 19.02.2019 по 14.03.2019 г. с диагнозом «Диссеминированный криптококкоз легких, осложненный менингитом от 19.02.2019 г.»; после выписки продолжал системную антимикотическую терапию флуконазолом 800 мг/сут. В контрольных клинических анализах крови сохранялась эозинофилия до 17–25%, в связи с чем продолжалось дообследование для уточнения ее причин. Для исключения системного васкулита: АНЦА – отрицательный, консультирован ревматологом в Клинической ревматологической больнице №25. В связи с отсутствием признаков системности (в клинической картине имелись признаки моноорганного поражения респираторной системы в виде БА без типичных для эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА) летучих инфильтратов в легких по данным КТ ОГК, не было признаков вовлечения в патологический процесс кожи, периферической нервной системы, почек), несмотря

на присутствие эозинофилии периферической крови, которая может быть при тяжелой БА, диагноз системного васкулита был отвергнут.

На фоне проводимой базисной терапии будесонидом/формотеролом Турбухалер сохранялся частичный контроль БА, что не требовало существенного усиления базисной терапии, а с учетом рисков рецидивирования криптококкоза применялись минимально возможные дозы будесонида. При динамическом контроле клинических анализов крови в период после выписки из микологической клиники стойко сохранялась эозинофилия до 17% (1,1–1,2 × 10/^{9}л), повышенный уровень IgE общ. (>800). Для исключения гематологической патологии в октябре 2019 г. консультирован гематологом, выполнена трепанобиопсия, данных в пользу хронического миелопролиферативного заболевания не получено.

К октябрю 2019 г. констатирован регресс криптококкоза (клинически и рентгенологически), тесты Крипто+ в крови, ликворе и промывных водах дыхательных путей стойко отрицательны, прием флуконазола отменен. Учитывая проведенную диагностику для исключения гельминтозов, ЭГПА, гематологической патологии, рецидива криптококкоза и прочих причин, стойко сохраняющаяся эозинофилия на тот момент рассматривалась в рамках основного заболевания – БА. Динамика показателей эозинофилии периферической крови за период наблюдения приведена в *табл. 2*.

С октября 2019 г. в связи с ухудшением течения БА базисная терапия была усилена путем добавления тиотропия респимата 2,5 мкг по две дозы 1 раз в сутки. По факту обострения назначались короткие (5–7 дней) курсы терапии системными ГКС с хорошим эффектом (регресс одышки). Однако после отмены системных ГКС через 1–1,5 мес. отмечалось постепенное нарастание одышки и усиление бронхообструктивного синдрома. Ситуация расценивалась как потенциальное формирование стероидозависимости. При этом назначение системных ГКС на регулярной основе было сопряжено с высокими рисками рецидива грибковой инфекции и прочих осложнений, ассоциированных с иммунодефицитом.

С марта 2020 г. по факту гиперэозинофильной тяжелой БА с потенциальной стероидозависимостью начата биологическая терапия бенрализумабом (Фазенра) 30 мг п/к 1 раз в четыре недели первые три инъекции и далее 1 раз в восемь недель.

На фоне терапии бенрализумабом уже в течение первого месяца наблюдалась отчетливая положительная динамика, регресс респираторных симптомов, что позволило расценивать ситуацию как достижение контроля течения заболевания. В контрольных клинических анализах крови уже к концу 1 мес. терапии отмечен регресс эозинофилии. Терапия бенрализумабом продолжалась на протяжении 11 мес.: с марта 2020 г. по февраль 2021 г. в дополнение к приему ранее подобранной базисной терапии (будесонид/формотерол Турбухалер 4,5/160 по 2 ингаляции два раза в сутки + тиотропий респимат 2,5 мкг по 2 ингаляции один раз в сутки). Весь этот период сохранялось контролируемое течение заболевания. В динамически выполняемых клинических анализах крови с апреля 2020 г. по февраль 2021 г. уровень эозинофилии 0. При контрольных исследованиях спирометрии в этот период стойко сохранялись нарушения бронхиальной проходимости с $ОФВ_1$ от 58 до 65% должных величин.

С февраля 2021 г. отметил ухудшение самочувствия, развившееся на фоне респираторной инфекции (чувство заложенности носа, выделения из носа желто-зеленого цвета, однократное повышение температуры тела до 37,8 °С). Консультирован оториноларингологом, получал

● ***Таблица 2.*** Динамика эозинофилии крови за период наблюдения (пациент Н)

● ***Table 2.*** Dynamics of blood eosinophil levels during illness

Дата обследования	Уровень эозинофилии		Примечание
	%	Абс. (×10^9/л)	
Октябрь 2018 г.	12	0,8	Архивная медицинская документация
17.01.2019	18	1,37	Диагностирован криптококкоз
31.01.2019	7	0,74	
21.03.2019	17	1,16	Стационарное лечение в НИИ микологии (с 19.02. по 14.03.2019)
05.04.2019	24	1,6	Период после выписки из НИИ микологии, амбулаторное лечение флуконазолом, частичный контроль течения БА
10.2019	15	1,05	Верифицирован регресс криптококкоза. Дополнительное гельминтологическое обследование, консультация гематолога, трепанобиопсия, консультация ревматолога
10.2019	17	1,12	Ухудшение течения БА в виде рецидивирующих обострений, требующих проведения повторных курсов системными ГКС (на фоне лечения временное снижение эозинофилии наряду с клиническим улучшением)
15.02.2020	16	1,1	Решение о начале терапии бенрализумабом
15.02.2020	0	0	Терапия бенрализумабом, хороший контроль БА в течение 9 мес.
28.04.2020	0	0	
26.02.2021	0	0	
11.03.2021	6,3	0,69	Появление лихорадки и системных проявлений. Начало приема системных ГКС (метилпреднизолон)
15.03.2021	23,7	3,65	
05.04.2021	3	0,15	Метилпреднизолон + бенрализумаб + противоастматическая терапия
06.06.2021	4	0,22	Снижение доз метилпреднизолона, решение по переходу с бенрализумаба на меполизумаб (июнь 2021 г.)
03.09.2021	0	0	Минимизация доз метилпреднизолона, прием меполизумаба
20.05.2022	2	0,12	Полная стабилизация после перенесенной COVID-19, минимизация дозы метилпреднизолона до 4 мг/сут, продолжение приема меполизумаба

● ***Рисунок 5.*** Пациент Н. Кожные высыпания в период появления лихорадки и мышечной слабости (март 2021 г.)
● ***Figure 5.*** Skin changes during period of fever and muscle weakness (March 2021)

курс инфузионной терапии с дексаметазоном, консервативной терапии воспаления носа и околоносовых пазух с положительным эффектом. Однако уже через неделю отметил появление боли в левом плечевом суставе и суставах левой кисти, позже – летучие боли и отечность крупных суставов, боли в мышцах и костях, ломоту во всем теле. Стал отмечать ежедневное повышение температуры тела до фебрильных цифр (максимально до 38,0 °С) с усилением болей в суставах, чувством жара, потливостью в ночное время, появилось периодическое чувство скованности, онемения в кистях, периодическое ощущение «ходьбы по мягкой неровной поверхности», появление сыпи на коже обеих верхних, а через несколько дней и нижних конечностей (*рис. 5*). Принимал курс амоксициллина/клавуланата 2000 мг/сут в течение 10 дней без значимого эффекта. В динамике отмечалась прогрессия кожных высыпаний, сохранение лихорадки, в связи с чем госпитализирован в стационар ММЦ «СОГАЗ».

В период стационарного лечения (с 15.03 по 18.03.2021 г.) проведено комплексное обследование. В клиническом анализе крови вновь выявлена эозинофилия максимально до 23,7% (3,65 х 10^9/л), лейкоцитоз до 15,4 х 10^9/л без сдвига лейкоцитарной формулы влево, повышение СРБ до 55 г/л; в общем анализе мочи появились белок до 1,58 г/л и эритроциты (густо покрывают все поля зрения). По СКТ органов грудной клетки – инфильтративных изменений не выявлено, описаны субсегментарные ателектазы в S4, S5, S8 левого легкого, в S6 правого легкого – участок тяжистого уплотнения с наличием тракционных бронхоэктазов, небольшие участки пневмофиброза с обеих сторон – без динамики в сравнении с исследованиями в период с октября 2019 г. При спирометрии выявлялись значительные обструктивные нарушения ($ОФВ_1$ = 1,61 л = 51%), легкое снижение ЖЕЛ (3,26 л = 79,64%).

В ходе обследования исключен септический процесс: анализ крови на прокальцитонин в динамике не повышен (0,07 нг/мл), посевы крови на высоте лихорадки без роста, эхокардиография – признаков эндокардита не выявлено, прочих очагов воспаления не выявлено.

Пациент консультирован неврологом, на момент осмотра убедительных клинических данных за полиневропатию не выявлено (нет снижения сухожильных рефлексов, нарушения чувствительности), но по данным выполненной ЭНМГ верхних и нижних конечностей отмечены признаки полиневропатии верхних конечностей.

Анализ крови на ревмопанель от 11.03.2021 г.: выявлен положительный титр анти-МПО (6,1, норма ⩽ 1,0), АНФ (1:326, норма ⩽ 1:160), РФ (27, норма ⩽ 20 МЕ/л), другие показатели были отрицательны.

Таким образом, с учетом клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных (стойкая гиперэозинофилия, тяжелая БА, кожно-мышечные проявления, суставной синдром, поражение почек (гематурия, протеинурия), полиневропатия верхних конечностей) пациенту установлен диагноз «Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» (ЭГПА), клиническая манифестация с февраля-марта 2021 г., АНЦА к МПО положительные от 11.03.2021 г.

Инициирована терапия системными ГКС из расчета 0,75 мг/кг массы тела по преднизолону, с 15.03.2021 г. – метилпреднизолон 4 мг по 8 таблеток утром и 4 таблетки в обед, на фоне чего с 16.03.2021 г. отмечал постепенное уменьшение болей в суставах, мышцах и костях до их практически полного регресса к 18.03.2021 г., уменьшение общей слабости, нормализацию температуры тела.

22.03.2021 г. консультирован ревматологом Клинической ревматологической больницы №25, диагноз «АНЦА-ассоциированный системный васкулит», вариант ЭГПА (поражение органов дыхания – тяжелая стероидозависимая БА, лор-органов – риносинусит, кожи – пурпура, периферической нервной системы – полиневропатия верхних конечностей, почек – протеинурия, гематурия, суставов – артриты, артралгии, мышц – миалгии, стойкая эозинофилия периферической крови, положительный тест на Ат к МПО), активность высокая (BVAS = 14), подтвержден. Было рекомендовано продолжить лечение под наблюдением ревматолога с постепенным снижением дозы метилпреднизолона с 12 до 8 таблеток, с сохранением терапии бенрализумабом, на фоне чего к началу

мая 2021 г. при контроле клинического анализа крови уровень эозинофилов снизился до 0%, а описываемые в марте 2021 г. симптомы полностью купировались. Однако прием больших доз ГКС осложнился разрывом ахилловых сухожилий с обеих сторон в июне 2021 г., что потребовало длительной иммобилизации нижних конечностей, что снизило качество жизни пациента.

Летом 2021 г. после контрольного обследования пульмонологом констатирован удовлетворительный контроль течения БА, лабораторно стойкая анэозинофилия. С учетом пересмотра диагноза БА тяжелого течения на ЭГПА была рекомендована замена иммунобиологического препарата бенрализумаба на меполизумаб в соответствии с действующими показаниями в инструкции по применению препарата. В последующем пациент получал меполизумаб в дозе 300 мг один раз в месяц. На фоне коррекции терапии сохранялось стабильное самочувствие и удовлетворительный контроль над течением как ЭГПА, так и БА.

При контрольном обследовании в сентябре 2021 г. в клиническом анализе крови сохранялась стойкая анэозинофилия, уровень СРБ в норме, в общем анализе мочи белок 0,1 г/л, эритроциты 7–9 в п/з. К ноябрю 2021 г. на фоне продолжения приема меполизумаба доза метилпреднизолона была постепенно снижена до 4 мг/сут. Прием базисной противоастматической ингаляционной терапии не корректировался, сохранялся удовлетворительный контроль течения БА. Активность ЭГПА по BVAS = 0.

В январе-феврале 2022 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с объемом поражения легких 54%, что потребовало госпитализации. Базисная терапия не отменялась, была увеличена поддерживающая доза метилпреднизолона до 16 мг/сут. После регресса кислородозависимости и выписки пациента проводилось постепенное снижение поддерживающей дозы системных ГКС. При контрольном осмотре пульмонолога в мае 2022 г. констатирован удовлетворительный контроль течения как БА, так и ЭГПА с минимизацией поддерживающей дозы метилпреднизолона до 4 мг/сут, лабораторно без регресса эозинофилии, КТ-контроль – отчетливый регресс КТ-изменений вирусного генеза.

Данный клинический случай интересен постепенным развертыванием полной клинической и лабораторной картины ЭГПА, отражающим объективные сложности своевременной верификации диагноза в реальной клинической практике. В описанном случае эозинофилия периферической крови требовала проведения расширенной дифференциальной диагностики и регулярного контроля на предмет рецидивирования криптококкоза. Представляет интерес успешный опыт многомесячного применения бенрализумаба у пациента с тяжелой БА, что сопровождалось достижением удовлетворительного контроля течения заболевания и стойкой анэозинофилией. Манифестация ЭГПА развилась на фоне комплексной терапии, сопровождалась рецидивом эозинофилии, появлением системных проявлений при сохранении контроля течения БА, что, вероятно, объяснялось эффективностью проводимой генно-инженерной биологической терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами в ходе наблюдательного исследования данные отражают возможность улучшения клинического состояния пациентов с ТБА в реальной клинической практике и подтверждают эффективность применения бенрализумаба, полученную в РКИ. Уменьшение показателя ACQ-5, значимый прирост $ОФВ_1$ и регресс эозинофилии после назначения бенрализумаба были установлены в исследованиях SIROCCO и CALIMA [11, 12, 14]. По данным одного из первых исследований в условиях реальной клинической практики по применению бенрализумаба при эозинофильной ТБА продемонстрировано снижение количества эозинофилов в крови с 814,7 ± 292,3 клеток/мкл в исходном состоянии до 51,3 ± 97,5 клеток/мкл уже через 4 нед. после первой инъекции [19]. По нашим данным, уже в первые месяцы терапии уровень эозинофилов снизился у всех пациентов и у подавляющего большинства (83%) не превышал 100 клеток/мкл. Это отражает механизм действия бенрализумаба, связанный с антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью. Стойкость данного эффекта в течение года терапии у большинства наблюдаемых пациентов также согласуется с литературными данными. При этом к окончанию года наблюдения 4 пациентов (22%) мы фиксировали повышение уровня эозинофилов крови > 150 клеток/мкл, что, вероятно, объясняется эффектом «ускользания», что не сопровождалось клиническим ухудшением.

Помимо улучшения контроля БА, клинически важной конечной точкой является уменьшение частоты обострений заболевания. Наши данные свидетельствуют о практически пятикратном снижении частоты обострений БА по группе наблюдаемых при применении бенрализумаба в реальной клинической практике. При этом у 61% пациентов данная терапия привела к полному отсутствию обострений, требовавших курса системных ГКС, за период наблюдения. Эти данные отражают даже несколько лучший эффект данной терапии в сравнении с рядом исследований. Так, по данным исследований CALIMA и SIROCCO, продемонстрировано снижение частоты обострений БА при приеме бенрализумаба на 28 и 51% соответственно [11, 12]. По данным исследования 2021 г. J.E. Kavanagh et al. (n = 131), выявлено снижение числа обострений БА с 4,92 ± 3,35 до 1,34 ± 1,71 в год, у 57% не зафиксировано ни одного обострения за 1 год терапии бенрализумабом, при этом у 38,46% больных не зафиксировано ни одного эпизода обострения БА [20].

В наше исследование вошли только два пациента со стероидозависимой ТБА, что не позволяет достоверно судить о стероидсберегающем эффекте бенрализумаба. Тем не менее улучшение контроля БА позволило нам полностью отменить прием системных ГКС у одного пациента, а у второго существенно уменьшить поддерживающую дозу метилпреднизолона. Это соответствует данным клинического исследования III фазы ZONDA [21], показавшего снижение дозы системных ГКС при терапии бенрализумабом: после 28-недельного периода у 50% пациентов удалось полностью прекратить прием препаратов без ухудшения контроля над БА.

Клинический пример 1 отражает «стабилизирующее» влияние бенрализумаба на исходно агрессивное течение хронического полипозного риносинусита у пациента с аспириновой БА (быстрое рецидивирование процесса после полипэктомии с интракраниальным распространением), которое наблюдалось наряду с улучшением течения БА. Накапливающиеся данные реальной клинической практики, наряду с уже опубликованными, по эффективности бенрализумаба при полипозном риносинусите могут послужить основой для расширения показаний к назначению данного вида терапии [15].

Клинический случай 2 отражает успешный опыт многомесячного применения бенрализумаба у пациента с тяжелой гиперэозинофильной БА, что сопровождалось удовлетворительным контролем заболевания и стойкой анэозинофилией. При этом манифестация ЭГПА развилась на фоне комплексной терапии, сопровождалась рецидивом эозинофилии, появлением системных проявлений при сохранении контроля течения БА. Это подтверждает эффективность современной генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм БА и косвенно отражает эффективность бенрализумаба при ЭГПА, выявленную в условиях реальной клинической практики. Изменение схемы лечения пациента и перевод с приема бенрализумаба на меполизумаб в дозировке 300 мг/мес, зарегистрированные для лечения ЭГПА, проведены в соответствии с современными рекомендациями по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов [22], что, однако, не изменило клиническое течение заболевания.

По литературным данным продемонстрированы возможности стероидсберегающего эффекта меполизумаба в реальной клинической практике [23], однако вопрос о возможности полной отмены системных ГКС при ЭГПА в настоящее время остается открытым. В клиническом исследовании MIRRA [24] по применению меполизумаба при ЭГПА часть пациентов остались на монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом, однако имеющиеся сведения о том, что у пациентов могут вырабатываться антитела, нейтрализующие активность меполизумаба, требуют дальнейших исследований для определения тактики в отношении возможности отмены иммуносупрессивных препаратов (СГКС, цитостатические средства) при лечении ЭГПА с применением меполизумаба.

Выявленная нами клиническая эффективность бенрализумаба (у пациента стойко сохранялся хороший контроль БА на протяжении всего периода применения препарата и контроль гиперэозинофильного синдрома) согласуется с опубликованными данными [25] об эффективности бенрализумаба при ЭГПА, даже превосходящей меполизумаб. Возможно, это связано с особенностями механизма действия препарата – антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью, реализуемой лимфоцитами натуральными киллерами. В результате наблюдения нами получены данные, отражающие клиническую эффективность и положительные эффекты бенрализумаба на течение ЭГПА, манифестировавшего клиникой ТБА.

ВЫВОДЫ

В реальной клинической практике показано, что включение бенрализумаба в комплексную терапию эозинофильной ТБА приводит к значимому улучшению контроля над заболеванием, улучшению параметров бронхиальной проводимости, значительному снижению эозинофилии крови и сокращению числа обострений. При этом получены данные, свидетельствующие о стабилизирующем влиянии данной терапии на течение полипозного процесса и положительных эффектах на течение ЭГПА, манифестировавшего клиникой ТБА, что позволит в будущем расширить показания к применению бенрализумаба после проведения необходимых дополнительных исследований.

Поступила / Received 28.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2022
Принята в печать / Accepted 15.10.2022

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология.* 2018;28(3):341–358. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018;28(3):341–358. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
2. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды. *Медицинский совет.* 2020;(17):9–16. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16.
Kniajeskaia 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. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(17):9–16. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16.
3. Ray A., Raundhal M., Oriss T.B., Ray P., Wenzel S.E. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest.* 2016;126(7):2394–2403. https://doi.org/10.1172/JCI84144.
4. Buhl R., Humbert M., Bjermer L., Chanez P., Heaney L.G., Pavord I. et al.; Expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1700634. https://doi.org/10.1183/13993003.00634-2017.
5. 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. https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации.* М.; 2021. 114 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359.
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 114 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359.
7. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V., Henket M., Manise M., Seidel L., Louis R. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J.* 2014;44(1):97–108. https://doi.org/10.1183/09031936.00201813.
8. Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G.W. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1023–1042. https://doi.org/10.1111/all.14221.
9. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020;30(2):227–244. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emel'yanov 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.

10. Dahlén S.E. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med*. 2016;279(2):205–207. https://doi.org/10.1111/joim.12466.
11. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
12. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M. et al.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
13. Sehmi R., Lim H.F., Mukherjee M., Huang C., Radford K., Newbold P. et al. Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1529–1532.e8. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.008.
14. 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. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
15. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M.Y., Gevaert P., Heffler E., Hopkins C. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1309–1317.e12. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.030.
16. Korn S., Bourdin A., Chupp G., Cosio B.G., Arbetter D., Shah M., Gil E.G. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(12):4381–4392.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.058.
17. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G., Corren J., Bel E.H., Maspero J. et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):47–58. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00352-0.
18. Chung Y., Katial R., Mu F., Cook E.E., Young J., Yang D. et al. Real-world effectiveness of benralizumab: Results from the ZEPHYR 1 Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(6):669–676.e6. https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.017.
19. Pelaia C., Busceti M.T., Vatrella A., Rago G.F., Crimi C., Terracciano R., Pelaia G. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;58:101830. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101830.
20. Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J., d'Ancona G., Douiri A., Roxas C. et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest*. 2021;159(2):496–506. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2083.
21. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A., Lugogo N.L., Kuna P. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448–2458. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501.
22. Бекетова Т.В., Попов И.Ю., Бабак В.В. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):684–692. https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-684-692.
    Beketova T.V., Popov I.Yu., Babak V.V. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):684–692. (In Russ.) https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-684-692.
23. Lugogo N., Domingo C., Chanez P., Leigh R., Gilson M.J., Price R.G. et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058–2070.e1. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
24. Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D., Khoury P., Klion A., Langford C.A. et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921–1932. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702079.
25. Menzella F., Galeone C., Ghidoni G., Ruggiero P., Capobelli S., Simonazzi A. et al. Successful treatment with benralizumab in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to mepolizumab. *Multidiscip Respir* Med. 2021;16(1):779. https://doi.org/10.4081/mrm.2021.779.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – **Середа В.П., Свиридо Д.А.**
Написание текста – **Середа В.П., Комаров М.В.**
Сбор и обработка материала – **Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Смульская О.А.**
Редактирование – **Середа В.П.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Vitaliy P. Sereda, Dmitrij A. Svirido**
Text development – **Vitaliy P. Sereda, Mikhail V. Komarov**
Collection and processing of material – **Vitaliy P. Sereda, Dmitriy A. Svirido, Mikhail V. Komarov, Olga A. Smulskaya**
Editing – **Vitaliy P. Sereda**

Информация об авторах:

Середа Виталий Петрович, д.м.н., доцент, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи, врач-пульмонолог, ООО «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6а; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vsereda@sogaz-clinic.ru

Свиридо Дмитрий Александрович, заведующий пульмонологическим отделением, Городская больница №26; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2; teratology@mail.ru

Комаров Михаил Владимирович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 7_line@mail.ru

Смульская Ольга Александровна, к.м.н., врач-ревматолог, Клиническая ревматологическая больница №25; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30; доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; olgasmul@yandex.ru

Information about the authors:

Vitaliy P. Sereda, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Inpatient Care, Pulmonologist, LLC "My Medical Center"; 1/6a, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vsereda@sogaz-clinic.ru

Dmitrij A. Svirido, Head of the Pulmonology Department, Saint-Petersburg City Hospital No. 26; 2, Kostyushko St., St Petersburg, 290068, Russia; teratology@mail.ru

Mikhail V. Komarov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; 7_line@mail.ru

Olga A. Smulskaya, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Clinical Rheumatology Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya St., St Petersburg, 190068, Russia; Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; olgasmul@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-045

Обзорная статья / Review article

Роль микроРНК в патогенезе бронхолегочных заболеваний

И.В. Демко[1,2], Е.А. Собко[1,2], А.Ю. Крапошина[1,2]✉, angelina-maria@inbox.ru, **А.Б. Кацер[1], К.И. Шадрина[1,2], О.В. Казмерчук[1], Ю.И. Абрамов[1], С.А. Гейль[1], Ю.А. Храмова[1]**

[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 проведен анализ роли микроРНК в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Универсальность механизмов, лежащих в основе эпигенетики, обусловливает непрерывно растущий интерес к исследованиям в этой области медицины, которые не только позволяют расширять знания в сфере этиологии и патогенеза, но также помогают объяснить гетерогенность заболевания. В настоящее время биомаркеры, используемые при определении фенотипа бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, не способны отобразить многообразие патологических процессов, вовлеченных в патогенез заболевания на молекулярном уровне. Примечательно, что микроРНК сохраняют свою стабильность в различных средах организма, устойчивы к воздействию высоких температур, колебаниям pH, а также циклам заморозки – разморозки, что значительно упрощает процесс обнаружения данных молекул в биологических жидкостях. Количество обнаруживаемого микроРНК высокоспецифично отображает тот или иной патологический процесс, происходящий внутриклеточно. В настоящее время биомаркеры, используемые при определении фенотипа бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, не способны отобразить многообразие патологических процессов, вовлеченных в патогенез заболевания на молекулярном уровне. Известно, что для обоих заболеваний ключевыми звеньями являются воспаление, ремоделирование дыхательных путей, а также аномальная реакция эпителиальных клеток на внешние стимулы. Таким образом, имеется большой потенциал использования микроРНК в клинической практике в качестве неинвазивных биомаркеров, отражающих ключевые моменты патогенеза, прогностического биомаркера, предсказывающего ответ на терапию, и, возможно, в будущем новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, биомаркер, эпигенетика

Для цитирования: Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Гейль С.А., Храмова Ю.А. Роль микроРНК в патогенезе бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(4):28–34. https://doi.org/10.21518/ms2023-045.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of microRNA in the pathogenesis of bronchoobstructive diseases

Irina V. Demko[1,2], Elena A. Sobko[1,2], Angelina Yu. Kraposhina[1,2]✉, angelina-maria@inbox.ru, **Anna B. Katser[1], Kseniya I. Shadrina[1,2], Olga V. Kazmerchuk[1], Yuriy I. Abramov[1], Sofia A. Geyl[1], Yulia A. Khramova[1]**

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

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

Abstract

The review analyzes the role of microRNAs in the pathogenesis of bronchopulmonary diseases. The universality of the mechanisms underlying epigenetics causes a continuously growing interest in research in this field in various fields of medicine. Research in the field of epigenetics not only allows us to expand knowledge in the field of etiology and pathogenesis, but also helps to explain the heterogeneity of the disease. Currently, biomarkers used in determining the phenotype of bronchial asthma or COPD are not able to display the variety of pathological processes involved in the pathogenesis of the disease at the molecular level. It is noteworthy that microRNAs retain their stability in various body environments, are resistant to high temperatures, pH fluctuations, and freeze-thaw cycles, which greatly simplifies the process of detecting these molecules in biological fluids. The amount of detected microRNA is highly specific for a particular pathological process occurring intracellularly. Currently, biomarkers used in determining the phenotype of bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease are not able to reflect the variety of pathological processes involved in the pathogenesis of the disease at the molecular level. For both diseases, the key links are known to be inflammation, airway remodeling, and an abnormal response of epithelial cells to external stimuli. Thus, there is a great potential for using microRNAs in clinical practice: as noninvasive biomarkers reflecting key points of pathogenesis, as a prognostic biomarker predicting response to therapy, and possibly in the future as new therapeutic targets.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, biomarker, epigenetics

© Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. и др., 2023

For citation: Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Katser A.B., Shadrina K.I., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Geyl S.A., Khramova Yu.A. The role of microRNA in the pathogenesis of bronchoobstructive diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):28–34. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-045.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетические события – это изменения экспрессии генов, которые не затрагивают первичную структуру ДНК, однако наследуются в последующих поколениях [1–3]. Открытия в области эпигенетики позволили расшифровать механизмы, запускающие развитие заболевания в ответ на воздействие факторов внешней среды. В то же время становится очевидным, что эпигенетические события играют важную роль в регуляции ряда физиологических процессов, в том числе в работе иммунной системы. Универсальность механизмов, лежащих в основе эпигенетики, обусловливает непрерывно растущий интерес к исследованиям в этой области медицины [1–3].

Регулирование экспрессии генов с помощью малых некодирующих РНК является одним из вариантов эпигенетических событий, к которым также относится метилирование ДНК и модификация гистонов [1, 2]. МикроРНК (miRNA) представляют собой короткие последовательности одноцепочечной РНК (19–24 нуклеотида), которые, комплементарно связываясь с 3'-нетранслируемым концом матричной РНК (мРНК), могут препятствовать реализации того или иного гена [2]. Одна микроРНК может регулировать трансляцию около 100 мРНК; это объясняется тем, что в ряде случаев взаимодействие между микроРНК и мРНК является частично комплементарным [3]. Примечательно, что микроРНК сохраняют свою стабильность в различных средах организма [4], а также могут перемещаться между клетками, обеспечивая механизмы межклеточного взаимодействия, регулируя пролиферацию и дифференцировку клеток на различных этапах онтогенеза [5]. Устойчивость микроРНК к воздействию высоких температур, колебаниям pH, а также циклам заморозки – разморозки является ключевым фактором, упрощающим процесс обнаружения данных молекул в биологических жидкостях [6]. Количество обнаруживаемого микроРНК высокоспецифично отображает тот или иной патологический процесс, происходящий внутриклеточно. С учетом вышесказанного имеется огромный потенциал для использования микроРНК в качестве неинвазивного высокочувствительного и специфичного биомаркера, что таким образом создает уверенную альтернативу биопсии.

МикроРНК играют разные роли в зависимости от их расположения в организме: внеклеточные микроРНК обнаруживаются внутри внеклеточных везикул, таких как экзосомы, макровезикулы и апоптотические тельца, которые могут действовать как межклеточные или межсистемные мессенджеры, и внутриклеточные микроРНК, которые регулируют продукцию белка внутри клетки [7]. Расшифровка путей регуляции, осуществляемых микроРНК, также создает возможности для разработки новых терапевтических мишеней. Примечательно исследование Y. Wang et al. [8], где была продемонстрирована возможность использования микроРНК для стимулирования регенерации альвеолярных клеток. Так, на мышиной модели тяжелой бактериальной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, было показано, что при развитии заболевания происходит реактивация miR-302b и miR-302c, которые играют важную роль в пролиферации клеток – предшественниц легких во время эмбрионального развития. Внутривенное введение имитаторов miR-302b повышало выживаемость и сокращало сроки выздоровления по сравнению с контрольной группой.

Исследования в области эпигенетики не только позволяют расширять знания в области этиологии и патогенеза, но также помогают объяснить гетерогенность заболевания, что важно в изучении таких болезней, как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В настоящее время биомаркеры, используемые при определении фенотипа БА или ХОБЛ, не способны отобразить многообразие патологических процессов, вовлеченных в патогенез заболевания на молекулярном уровне. Известно, что для обоих заболеваний ключевыми звеньями являются воспаление, ремоделирование дыхательных путей, а также аномальная реакция эпителиальных клеток на внешние стимулы [9]. Сочетание БА и ХОБЛ у одного пациента представляет собой отдельный фенотип. Интерес к изучению данного фенотипа, с одной стороны, обусловлен растущей заболеваемостью как БА, так и ХОБЛ во всем мире, с другой – тем фактом, что в случае данного фенотипа БА и ХОБЛ являются взаимоотягощающими факторами, и, следовательно, регистрируется более тяжелое течение заболевания. Примечательно исследование Н.А. Дьяченко и др. [10], в котором изучалась экспрессия miR-146a и miR-21 у лиц мужского пола с подтвержденным диагнозом БА в сочетании с ХОБЛ, а также у пациентов с изолированными БА и ХОБЛ. По результатам исследования было показано, что среди пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ регистрировалось снижение экспрессии miR-21 и miR-146 в периферической крови относительно группы контроля, а также лиц, имеющих изолированно БА или ХОБЛ. Были продемонстрированы взаимосвязи между экспрессией miR-21 и miR-146 и клинико-лабораторными параметрами. Так, например, снижение miR-21 ассоциировано с меньшей обратимостью бронхообструкции, а в случае miR-146 показано, что более низкий уровень указанной микроРНК ассоциирован с более выраженным эозинофильным воспалением в бронхиальном дереве. Примечательно, что между группами БА и ХОБЛ значимых различий относительно экспрессии miR-21 и miR-146a не получено, что позволяет предположить особый патогенетический

вариант заболевания, имеющий место у пациентов с БА и ХОБЛ. Также авторами высказано предположение о возможном использовании указанных микроРНК в качестве терапевтических мишеней в будущем.

Таким образом, исследования в области эпигенетики способствуют расширению знаний в области патогенеза бронхолегочных заболеваний, создают почву для разработки новых методов диагностики и лечения. **Цель** нашего обзора – изучить роль микроРНК в патогенезе БА и ХОБЛ, а также обосновать возможность применения микроРНК в качестве неинвазивных биомаркеров.

МИКРОРНК В КОНТЕКСТЕ ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БА представляет собой гетерогенное хроническое заболевание нижних дыхательных путей, связанное с их гиперреактивностью, бронхоконстрикцией, воспалением, клиническими проявлениями которого являются кашель, хрипы, приступы удушья[1] [11]. За последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости БА, в связи с чем расшифровка эпигенетических механизмов, запускающих патологические процессы в бронхиальном дереве, представляет особый интерес. Так, например, показано, что курение табака и электронных сигарет матерью, внутриутробное воздействие никотина и даже пассивное курение во время беременности связаны с повышенным риском детской астмы, повышенным уровнем IgE, хрипами и бронхиальной гиперреактивностью у ребенка [12, 13]. Согласно исследованию P. Cay et al., у мышей, подвергшихся воздействию аллергена клещей домашней пыли, развились фенотипические признаки аллергической астмы. Анализ секвенирования микроРНК показал, что экспрессия 213 микроРНК была существенно снижена в легких мышей по сравнению с контрольной группой. Напротив, только одна микроРНК (miR-146b-5p) была значительно увеличена в сыворотке. Эти данные свидетельствуют о том, что дисрегуляция микроРНК в модели аллергического воспаления на мышиной модели связана с нарушением передачи сигналов Th2. По результатам данного исследования была идентифицирована панель из 30 микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров астмы [14].

Гетерогенность БА является результатом взаимодействия генетической составляющей заболевания и факторов внешней среды и находит свое отражение в выделении фенотипов и эндотипов заболевания. Исходя из клинико-анамнестических особенностей, в соответствии с GINA 2022 (Global Initiative for Asthma) принято выделять 5 основных фенотипов БА:

- аллергическая,
- неаллергическая,
- с поздним дебютом,
- с ожирением,
- с фиксированной обструкцией дыхательных путей [15].

В обзоре B. Wasti et al. [1] был проанализирован ряд работ, посвященных роли факторов окружающей среды в развитии астмы в детском и взрослом возрасте. Авторами сделан вывод, что эпигенетические механизмы, запускаемые различными факторами окружающей среды, могут объяснить фенотипические различия детской и взрослой БА. Также авторы предполагают, что эпигенетические механизмы играют важную роль в клеточной трансформации астмы, в частности в переходе аллерген-индуцированной IgE-ассоциированной астмы в нейтрофильный либо малогранулоцитарный стероидорезистентный фенотип.

С точки зрения персонализированной терапии наиболее целесообразным представляется выделение двух основных эндотипов БА: Т2-высокий и не-Т2-эндотип [15, 16]. Большинство существующих в настоящее время генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) направлены на молекулы, ответственные за развитие Т2-воспаления [17]. С учетом высокой селективности и большой стоимости указанных препаратов принципиально важным представляется решение двух задач. С одной стороны, необходимо выделить группу пациентов с истинно тяжелым течением БА среди более обширной группы трудно контролируемой БА. Для этого необходим учет и ретроспективная оценка множества факторов, ведущее значение среди которых отводится высокой приверженности, правильной технике ингаляции и контролю над течением сопутствующей патологии. С другой стороны, необходимо выбрать ГИБП с учетом молекулярных особенностей патогенеза заболевания, что возможно благодаря определению биомаркеров. Исследования в области эпигенетики, в частности посвященные изучению микроРНК, могут помочь в решении обеих указанных задач.

Недавние исследования показали, что miR-28-3p, -16-2-3p, -210-3p, -185, -125b, -338-3p и -125b могут быть маркерами тяжелой БА [18, 19]. J.M. Rodrigo-Muñoz et al. [20] продемонстрировали, что экспрессия miR-144-3p значимо отличается в группе тяжелой астмы относительно легкой и среднетяжелой; также была продемонстрирована прямая взаимосвязь между экспрессией указанной микроРНК и объемом терапии глюкокортикоидами (ГКС), что создает возможности для использования miR-144-3p в качестве маркера стероидозависимой астмы. Примечательно, что микроРНК также могут быть использованы для прогнозирования ответа на терапию ГИБП: например, в исследовании J.A. Cañas et al. показано, что miR-1246, miR-5100 и miR-338-3p являются потенциальными биомаркерами для прогнозирования ответа на биологический препарат бенрализумаб [21]. Примечательно, что в исследовании M. Gil-Martínez et al. [22], в котором изучалось изменение экспрессии микроРНК у пациентов с тяжелой БА в зависимости от терапии системными ГКС (СГКС), были обнаружены значительные различия в экспрессии восьми микроРНК: hsa-miR-148b-3p, -221-5p, -618, -941, -769-5p, -144-3p, -144-5p и -451a (первые пять определялись в сыворотке крови, последние три – в легочной ткани). По результатам проведенного корреляционного анализа регистрировалась значительная прямая взаимосвязь между объемом форсированного выдоха за 1 сек маневра ($ОФВ_1$) / форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ)

[1] 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: https://ginasthma.org/gina-reports/.

и hsa-miR-148b-3p в обеих группах пациентов, в то время как корреляция между hsa-miR-221-5p и значением $ОФВ_1$/ФЖЕЛ была обнаружена только среди лиц с тяжелой формой астмы, получавших СГКС. Исходя из полученных результатов, авторы делают выводы, что изменение экспрессии hsa-miR-221-5p связано прежде всего с терапией СГКС, в то время как hsa-miR-148b-3p может являться маркером тяжелого течения БА. В целом комбинацию микроРНК можно использовать в качестве прогностических биомаркеров (например, miR-146b, miR-206 и miR-720) [23].

С точки зрения патогенеза БА особое внимание следует обратить на следующие микроРНК: miR-146a, -21, -126, -155, -23b, -19a, -143-3p, -181b, -141, -26a-5p, -185.

МикроРНК являются недавно идентифицированными молекулами, которые могут управлять прогрессированием астмы [24, 25]. В исследовании R. Sharma et al. было доказано, что, например, miR-23b, влияя на трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1), осуществляет контроль над пролиферацией гладкомышечных клеток дыхательных путей с помощью регуляции белка, кодируемого геном *Smad3*, и таким образом препятствует ремоделированию бронхов [26].

Отдельная роль в развитии аллергического воспаления отводится miR-451, что было продемонстрировано в исследовании S. Chung et al. [27]. На мышиной модели было показано, что мыши, имеющие дефицит miR-451, развивали выраженное аллергическое воспаление в ответ на воздействие аллергенами домашней пыли, амброзии и аспергилл, что, вероятно, связано с поляризацией макрофагов в М2-фенотип, следствием чего является повышение синтеза sirtuin2 (Sirt2) (гистондеацетилазы). Примечательно, что использование высокоселективного ингибитора sirtuin2 приводило к снижению эозинофилии дыхательных путей на 60%. В качестве одной из ключевых молекул аллергического воспаления также рассматривается miR-126: уровень данной микроРНК был значимо выше среди мышей, сенсибилизированных овальбумином относительно контрольной группы; данные изменения наблюдались как в периферической крови, так и в ткани легких. Стоит отметить, что в группе сенсибилизированных мышей наблюдалась выраженная инфильтрация бронхиальной стенки воспалительными клетками [28].

В ряде исследований была продемонстрирована роль между различными молекулами микроРНК и цитокинами Т2-воспаления. Так, например, выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнями экспрессии miR-21, miR-155, miR-320c и уровнями интерлейкина (ИЛ) 4 в сыворотке крови у больных астмой [29, 30]. Взаимосвязь между miR-141 и ИЛ-13 была показана в исследовании S. Siddiqui et al., что предполагает участие указанной микроРНК в таких процессах, как гиперплазия бокаловидных клеток и гиперсекреция слизи [31]. Молекула miR-21 также примечательна тем, что может блокировать сигнальный путь PI3K/AKT, следствием чего является повышение чувствительности к ГКС. С одной стороны, полученные данные могут стать основой для разработки терапии при стероидорезистентной БА, с другой – изучаемые молекулы могут быть использованы для прогнозирования ответа на ингаляционные ГКС [32].

Таким образом, miR-21, -155, -320c, -126 и -451 являются потенциальными неинвазивными биомаркерами аллергической и эозинофильной астмы, а также могут использоваться для оценки эффективности проводимой терапии.

Роль микроРНК также изучалась с точки зрения участия данных молекул в развитии обострения БА, индуцированного вирусной инфекцией. В исследовании A. Laanesoo et al. продемонстрирована двойная роль miR-146a и miR-146b в развитии нейтрофильного и аллергического воспаления дыхательных путей. Указанные микроРНК представляют собой противовоспалительные микроРНК, которые подавляют передачу сигналов через путь ядерного фактора каппа B (NF-κB) и ингибируют провоспалительную продукцию хемокинов в первичных бронхиальных эпителиальных клетках человека. В случае риновирусной инфекции снижение экспрессии провоспалительных цитокинов сопровождается повышением выработки интерферона. При дефиците указанной miR-146 развивается более выраженное нейтрофильное воспаление, так как она уменьшает количество инфицированных клеток и ингибирует миграцию нейтрофилов. Применение имитаторов miR-146 на модели аллергического воспаления способствовало угнетению Th2-ассоциированных реакций, снижению эозинофилии дыхательных путей. На основании этого авторы обосновывают терапевтический потенциал miR-146a в лечении обострения БА, индуцированного вирусной инфекцией [33].

Таким образом, существует большой спрос на более индивидуализированные и эффективные методы лечения БА. Интерес к новым терапевтическим стратегиям для нацеливания на одиночные микроРНК растет так же, как и интерес к использованию профилей микроРНК в качестве неинвазивных биомаркеров, отражающих особенности воспаления дыхательных путей [34]. Важно понимать, что экспрессия одной отдельно взятой микроРНК может изменяться в зависимости от ряда факторов (например, от терапии СГКС), поэтому наиболее целесообразным для диагностики считается использование в комбинации нескольких биомаркеров.

РОЛЬ МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ХОБЛ – одна из ведущих причин смертности во всем мире. По последним данным заболеванием страдает около 64 млн чел., ожидается, что ХОБЛ станет третьей причиной смертности к 2030 г. [35]. ХОБЛ представляет собой сложное гетерогенное заболевание, характеризующееся воспалительной реакцией на хроническое воздействие вдыхаемых токсичных частиц, вызывающих повреждение легочной ткани[2]. Для ХОБЛ характерны разрушение паренхимы, эмфизема, гиперсекреция

[2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available at: http://www.goldcopd.org/.

слизи, сужение просвета дыхательных путей, очаговый фиброз [36].

На сегодняшний день сигаретный дым является самым главным фактором риска развития ХОБЛ, а возникновение заболевания коррелирует с частотой и продолжительностью курения [37]. Курение сигарет подвергает легкие воздействию более 4000 веществ, которые могут вызывать большое количество респираторных заболеваний, включая ХОБЛ [38].

Вдыхание табачного дыма раздражает эпителий легких и вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, которые инициируют врожденные и адаптивные воспалительные реакции, что приводит к плоскоклеточной метаплазии, активации фибробластов, выработке слизи и ремоделированию дыхательных путей [35]. При оценке участия микроРНК в развитии заболевания во многих исследованиях было установлено, что при ХОБЛ у курильщиков по сравнению с некурящими в основном наблюдается гипоэкспрессия микроРНК: miR-34c, -218, -34b, let-7c, miR-342-3p, -125a-5p, -30e-3p и -125b, -146a, -1 [39]. Также найдены микроРНК, которые участвуют в развитии ХОБЛ независимо от статуса курения пациента: miR-122-5p, miR-218-5p, miR-15a, которые взаимодействуют с путем TGF-β [40].

Легочные фибробласты пациентов с ХОБЛ демонстрируют меньшую экспрессию miR-146a после стимуляции провоспалительными цитокинами по сравнению с пациентами без ХОБЛ, у которых был аналогичный анамнез курения. Это вызывает сверхэкспрессию циклооксигеназы 2 (мишени miR-146a) и последующее увеличение продукции простагландина E2 (PGE2). Выработка PGE2 и экспрессия miR-146a связаны с тяжестью заболевания, оцениваемой по $ОФВ_1$ [37, 40].

Анализ профилей микроРНК в индуцированной мокроте пациентов с ХОБЛ показывает различия с таковыми у некурящих или курильщиков без обструкции воздушного потока. В частности, экспрессия let-7c и miR-146a ниже у людей с ХОБЛ, которые продолжают курить, чем у курильщиков без обструкции дыхательных путей [37]. Рецептор фактора некроза опухоли 2 (TNFR2), участвующий в патогенезе ХОБЛ, является одной из целевых мРНК let-7c. У этих пациентов более низкая экспрессия let-7c в мокроте обратно пропорционально коррелирует с концентрацией TNFR2. Существует также корреляция между уровнем let-7c и $ОФВ_1$ [37, 39]. Таким образом, снижение miR-146a и let-7c можно считать ведущими компонентами воспаления и прогрессирования ХОБЛ.

Дисфункция периферических мышц является частым проявлением ХОБЛ, которое связано с более низким качеством жизни и более высокой смертностью. Атрофия и изменение типа мышечных волокон (уменьшение доли медленно сокращающихся волокон и увеличение быстро сокращающихся волокон) составляют характерный фенотип [37]. Обнаружено снижение в 2,5 раза экспрессии miR-1 в четырехглавой мышце бедра у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, была установлена положительная корреляция между уровнями miR-1 и функциональными показателями и показателями тяжести заболевания, такими как $ОФВ_1$, тест 6-минутной ходьбы, а также с процентом медленных мышечных волокон (тип I). В то же время у пациентов наблюдались более высокие уровни белка гистондеацетилазы 4 (чья мРНК является мишенью miR-1) на мышечном уровне, что может объяснить связь между снижением miR-1 и изменением типа волокон [39].

Также проведены исследования, целью которых был поиск биомаркеров для определения пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ, в результате было установлено, что miR-15b-5p может выступать в качестве потенциального маркера для идентификации пациентов с указанным фенотипом. Комбинирование miR-15b-5p, сывороточного периостина и YKL-40 может повысить точность диагностики при сочетании БА и ХОБЛ у одного пациента. Другое исследование показало, что свободно циркулирующие miR-19b-3p, miR-125b-5p и miR-320c в плазме крови являются тремя потенциальными биомаркерами для диагностики ХОБЛ, БА и фенотипа БА + ХОБЛ [39, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря исследованиям микроРНК к настоящему времени появился длинный список потенциально интересных микроРНК. Кроме того, маловероятно, что одна микроРНК сама по себе является ключом к объяснению патогенеза БА, ХОБЛ либо фенотипа БА + ХОБЛ. Более вероятно, что существуют многочисленные эпигенетические связи, которые отвечают за патогенез заболевания и его гетерогенность, что делает понимание роли микроРНК еще более важным в будущем. Имеется большой потенциал использования микроРНК в клинической практике в качестве неинвазивных биомаркеров, отражающих ключевые моменты патогенеза, прогностического биомаркера, предсказывающего ответ на терапию, и, возможно, в будущем новых терапевтических мишеней.

Поступила / Received 20.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Wasti B., Liu S.K., Xiang X.D. Role of Epigenetics in the Pathogenesis, Treatment, Prediction, and Cellular Transformation of Asthma. *Mediators Inflamm.* 2021:9412929. https://doi.org/10.1155/2021/9412929.
2. Yang I.V., Lozupone C.A., Schwartz D.A. The environment, epigenome, and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):14–23. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.011.
3. Ebrahimi A., Sadroddiny E. MicroRNAs in lung diseases: Recent findings and their pathophysiological implications. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;34:55–63. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.007.
4. Mori M.A., Ludwig R.G., Garcia-Martin R., Brandão B.B., Kahn C.R. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab.* 2019;30(4):656–673. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.011.
5. Johar D., Siragam V., Mahood T.H., Keijzer R. New insights into lung development and diseases: the role of microRNAs. *Biochem Cell Biol.* 2015;93(2):139–148. https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0103.
6. Chen X., Ba Y., Ma L., Cai X., Yin Y., Wang K. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008;18(10):997–1006. https://doi.org/10.1038/cr.2008.282.

7. Rodrigo-Muñoz J.M., Cañas J.A., Sastre B., Rego N., Greif G., Rial M. et al. Asthma diagnosis using integrated analysis of eosinophil microRNAs. *Allergy.* 2019;74(3):507–517. https://doi.org/10.1111/all.13570.
8. Wang Y., Li Y., Zhang P., Baker S.T., Wolfson M.R., Weiser J.N. et al. Regenerative therapy based on miRNA-302 mimics for enhancing host recovery from pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(17):8493–8498. https://doi.org/10.1073/pnas.1818522116.
9. Kabesch M., Adcock I.M. Epigenetics in asthma and COPD. *Biochimie.* 2012;94(11):2231–2241. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.07.017.
10. Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Лукина О.В., Пчелина С.Н., Трофимов В.И., Миронова Ж.А. Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2020;30(3):263–269. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-263-269.
Dyachenko N.A., Ulitina A.S., Lukina O.V., Pchelina S.N., Trofimov V.I., Mironova Z.A. MicroRNA miR-21 and miR-146a expression in male with a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2020;30(3):263–269. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-263-269.
11. Weidner J., Bartel S., Kılıç A., Zissler U.M., Renz H., Schwarze J. et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma. *Allergy.* 2021;76(6):1661–1678. https://doi.org/10.1111/all.14646.
12. Schembri F., Sridhar S., Perdomo C., Gustafson A.M., Zhang X., Ergun A. et al. MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2319–2324. https://doi.org/10.1073/pnas.0806383106.
13. Ong J., van den Berg A., Faiz A., Boudewijn I.M., Timens W., Vermeulen C.J. et al. Current Smoking is Associated with Decreased Expression of miR-335-5p in Parenchymal Lung Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5176. https://doi.org/10.3390/ijms20205176.
14. Cay P., Singer C.A., Ba M.A. Gene network analysis for identification of microRNA biomarkers for asthma. *Respir Res.* 2022;23(1):378. https://doi.org/10.1186/s12931-022-02304-2.
15. Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зинченко Л.М., Козлова Е.А. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы. *Вестник современной клинической медицины.* 2019;12(4):63–68. https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68.
Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zinchenko L.M., Kozlova E.A. New opportunities in achievement control over the course of severe bronchial asthma. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny.* 2019;12(4):63–68. (In Russ.) https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68.
16. 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/journal/1262_47-52.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/journal/1262_47-52.pdf.
17. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020;30(2):227–244. https://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.
18. Kyyaly M.A., Sanchez-Elsner T., He P., Sones C.L., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J. Circulating miRNAs-A potential tool to identify severe asthma risk? *Clin Transl Allergy.* 2021;11(4):e12040. https://doi.org/10.1002/clt2.12040.
19. Atashbasteh M., Mortaz E., Mahdaviani S.A., Jamaati H., Allameh A. Expression levels of plasma exosomal miR-124, miR-125b, miR-133b, miR-130a and miR-125b-1-3p in severe asthma patients and normal individuals with emphasis on inflammatory factors. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):51. https://doi.org/10.1186/s13223-021-00556-z.
20. Rodrigo-Muñoz J.M., Gil-Martínez M., Lorente-Sorolla C., García-Latorre R., Valverde-Monge M., Quirce S. et al. miR-144-3p Is a Biomarker Related to Severe Corticosteroid-Dependent Asthma. *Front Immunol.* 2022;13:858722. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.858722.
21. Cañas J.A., Valverde-Monge M., Rodrigo-Muñoz J.M., Sastre B., Gil-Martínez M., García-Latorre R. et al. Serum microRNAs as Tool to Predict Early Response to Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *J Pers Med.* 2021;11(2):76. https://doi.org/10.3390/jpm11020076.
22. Gil-Martínez M., Lorente-Sorolla C., Rodrigo-Muñoz J.M., Lendínez M.Á., Núñez-Moreno G., de la Fuente L. et al. Analysis of Differentially Expressed MicroRNAs in Serum and Lung Tissues from Individuals with Severe Asthma Treated with Oral Glucocorticoids. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1611. https://doi.org/10.3390/ijms24021611.
23. Kho A.T., McGeachie M.J., Moore K.G., Sylvia J.M., Weiss S.T., Tantisira K.G. Circulating microRNAs and prediction of asthma exacerbation in childhood asthma. *Respir Res.* 2018;19(1):128. https://doi.org/10.1186/s12931-018-0828-6.
24. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J., Liu R.M., Trevor J., Deshane J.S., Thannickal V.J. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:191. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191.
25. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells.* 2022;11(17):2764. https://doi.org/10.3390/cells11172764.
26. Sharma R., Tiwari A., McGeachie M.J. Recent miRNA Research in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(12):231–258. https://doi.org/10.1007/s11882-022-01050-1.
27. Chung S., Lee Y.G., Karpurapu M., Englert J.A., Ballinger M.N., Davis I.C. et al. Depletion of microRNA-451 in response to allergen exposure accentuates asthmatic inflammation by regulating Sirtuin2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;318(5):L921–L930. https://doi.org/10.1152/ajplung.00457.2019.
28. Zhao M., Li Y.P., Geng X.R., Zhao M., Ma S.B., Yang Y.H. et al. Expression Level of MiRNA-126 in Serum Exosomes of Allergic Asthma Patients and Lung Tissues of Asthmatic Mice. *Curr Drug Metab.* 2019;20(10):799–803. https://doi.org/10.2174/1389200220666191011114452.
29. ElKashef S.M.M.A.E., Ahmad S.E., Soliman Y.M.A., Mostafa M.S. Role of microRNA-21 and microRNA-155 as biomarkers for bronchial asthma. *Innate Immun.* 2021;27(1):61–69. https://doi.org/10.1177/1753425920901563.
30. Aripova A., Akparova A., Bersimbaev R. The Potential Role of miRNA-19b-3p and miRNA-320c in Patients with Moderate Bronchial Asthma. *Microrna.* 2020;9(5):373–377. https://doi.org/10.2174/2211536609666201221122715.
31. Siddiqui S., Johansson K., Joo A., Bonser L.R., Koh K.D., Le Tonqueze O. et al. Epithelial miR-141 regulates IL-13-induced airway mucus production. *JCI Insight.* 2021;6(5):e139019. https://doi.org/10.1172/jci.insight.139019.
32. Liu J.H., Li C., Zhang C.H., Zhang Z.H. LncRNA-CASC7 enhances corticosteroid sensitivity via inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway by targeting miR-21 in severe asthma. *Pulmonology.* 2020;26(1):18–26. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.07.001.
33. Laanesoo A., Urgard E., Periyasamy K., Laan M., Bochkov Y.A., Aab A. et al. Dual role of the miR-146 family in rhinovirus-induced airway inflammation and allergic asthma exacerbation. *Clin Transl Med.* 2021;11(6):e427. https://doi.org/10.1002/ctm2.427.
34. Zhang T., Huang P., Qiu C. Progresses in epigenetic studies of asthma from the perspective of high-throughput analysis technologies: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2022;10(8):493. https://doi.org/10.21037/atm-22-929.
35. Stolzenburg L.R., Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights. *Biol Chem.* 2018;399(3):219–234. https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0249.
36. Ortiz-Quintero B., Martínez-Espinosa I., Pérez-Padilla R. Mechanisms of Lung Damage and Development of COPD Due to Household Biomass-Smoke Exposure: Inflammation, Oxidative Stress, MicroRNAs, and Gene Polymorphisms. *Cells.* 2022;12(1):67. https://doi.org/10.3390/cells12010067.
37. Angulo M., Lecuona E., Sznajder J.I. Role of MicroRNAs in lung disease. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(9):325–330. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.011.
38. Van Nijnatten J., Brandsma C.A., Steiling K., Hiemstra P.S., Timens W., van den Berge M., Faiz A. High miR203a-3p and miR-375 expression in the airways of smokers with and without COPD. *Sci Rep.* 2022;12(1):5610. https://doi.org/10.1038/s41598-022-09093-0.
39. Bersimbaev R., Aripova A., Bulgakova O., Kussainova A., Akparova A,. Izzotti A. The Plasma Levels of hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-125b-5p, and hsamiR- 320c in Patients with Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). *Microrna.* 2021;10(2):130–138. https://doi.org/10.2174/2211536610666210609142859.
40. Qian Y., Mao Z.D., Shi Y.J., Liu Z.G., Cao Q., Zhang Q. Comprehensive Analysis of miRNA-mRNA-lncRNA Networks in Non-Smoking and Smoking Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(3):1140–1153. https://doi.org/10.1159/000494541.
41. Hirai K., Shirai T., Shimoshikiryo T., Ueda M., Gon Y., Maruoka S., Itoh K. Circulating microRNA-15b-5p as a biomarker for asthma-COPD overlap. *Allergy.* 2021;76(3):766–774. https://doi.org/10.1111/all.14520.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.**
Написание текста – **Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.**
Сбор и обработка материала – **Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.**
Обзор литературы – **Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.**
Анализ материала – **Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Храмова Ю.А., Гейль С.А.**
Редактирование – **Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova**
Text development – **Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova**
Collection and processing of material – **Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova**
Literature review – **Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova**
Material analysis – **Anna B. Katser, Kseniya I. Shadrina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Sofia A. Geyl, Yulia A. Khramova**
Editing – **Irina V. Demko, Elena A. Sobko, Angelina Yu. Kraposhina**

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; https://orcid.org/0000-0001-8982-5292; 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; https://orcid.org/0000-0002-9377-5213; sobko29@mail.ru
Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; https://orcid.org/0000-0001-6896-877X; angelina-maria@inbox.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
Шадрина Ксения Игоревна, аспирант 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/0000-0003-0668-5218; ksyusha-shadrina@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; olguna24@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
Гейль Софья Андреевна, 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/0000-0002-9492-2668; sofi20939@yandex.ru
Храмова Юлия Александровна, 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/0000-0002-6595-3000; khramova.iu@yandex.ru

Information about the authors:

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-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
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-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
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-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
Anna B. Katser, Intern, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6649-8900; lesmotsfors@mail.ru
Ksenya I. Shadrina, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0668-5218; ksyusha-shadrina@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. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7999-4113; olguna24@mail.ru
Yuriy I. Abramov, Researcher, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9937-1025; yuriyab1997@gmail.com
Sofia A. Geyl, Researcher, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9492-2668; sofi20939@yandex.ru
Yulia A. Khramova, Researcher, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6595-3000; khramova.iu@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-064

Клинический случай / Clinical case

Синдром ожирения – гиповентиляции

Г.С. Нуралиева[1,3]✉, galia32@yandex.ru, **М.В. Бодунков[2], К.И. Бикбаув[2], Е.А. Самойлов[2], Н.А. Царева[1,3], Н.В. Трушенко[1,3], С.Н. Авдеев[1,3]**

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

[2] Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

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

Резюме

Ожирение – это быстрорастущая социальная проблема, которой подвержены более 650 млн человек по всему миру. Доказано, что ожирение связано с сахарным диабетом, дислипидемией, гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Однако одним из наиболее серьезных и наименее освещенных осложнений является синдром ожирения – гиповентиляции, характеризующийся ожирением (индекс массы тела ⩾ 30 кг/м^2), гиперкапнией ($PaCO_2$ > 45 мм рт. ст.), а также нарушением дыхания во время сна (AHI > 5 ч). Распространенность СОГ оценивается в 10–20% у пациентов с ожирением. Основу патогенеза СОГ составляет низкий комплаенс грудной клетки и легких из-за избыточной нагрузки массой. Действенным методом лечения является изменение образа жизни с целью снижения массы тела, однако нередки случаи возникновения острой дыхательной недостаточности (ОДН), для коррекции которой необходима респираторная поддержка, в частности с помощью неинвазивной вентиляции легких (НВЛ). Для этого применяют аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с различными режимами работы: положительное давление только на вдохе (CPAP-терапия), давление различного уровня на вдохе и выдохе (BiPAP-терапия), поддержка давлением среднего гарантированного объема вдоха (AVAPS). При этом к главным причинам СОГ не относят обструктивные явления, из-за чего CPAP-терапия концептуально не является методом лечения СОГ, однако было выяснено, что более 90% пациентов с СОГ имеют сопутствующий СОАС. У таких пациентов большинство патофизиологических звеньев могут быть безопасно скорректированы с помощью CPAP-терапии, поскольку с помощью этого метода достигается стабильность просвета верхних дыхательных путей. Режимы BiPAP и AVAPS воздействуют на патогенетические механизмы СОГ, из-за чего демонстрируют высокую эффективность как в краткосрочной перспективе (купирование ОДН), так и в долгосрочной (длительное лечение респираторной поддержкой).

Ключевые слова: дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, синдром обструктивного апноэ сна, CPAP-терапия, BiPAP-терапия, AVAPS

Для цитирования: Нуралиева Г.С., Бодунков М.В., Бикбаув К.И., Самойлов Е.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н. Синдром ожирения – гиповентиляции. *Медицинский совет*. 2023;17(4):35–42. https://doi.org/10.21518/ms2023-064.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity – hypoventilation syndrome

Galiya S. Nuralieva[1,3]✉, galia32@yandex.ru, **Mikhail V. Bodunkov[2], Kirill I. Bikbauv[2], Evgenii A. Samoilov[2], Natalya A. Tsareva[1,3], Natalia V. Trushenko[1,3], Sergey N. Avdeev[1,3]**

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

[2] Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

[3] Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Obesity is a rapidly growing social problem that affects more than 650 million people worldwide. It has been proven that obesity is associated with diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular diseases, obstructive sleep apnea (OSA) syndrome. However, one of the most serious and least reported complications is obesity-hypoventilation syndrome, characterized by obesity (body mass index ⩾ 30 kg/m^2), hypercapnia ($PaCO_2$ > 45 mmHg), as well as respiratory disorders during sleep (AHI > 5h). The prevalence of OHS is estimated at 10–20% in obese patients. The basis of the pathogenesis of OHS is low compliance of the chest and lungs due to excessive weight load. An effective method of treatment is to change the lifestyle in order to reduce body weight, however, there are frequent cases of acute respiratory failure (ARF), for the correction of which respiratory support is necessary, in particular with the help of non-invasive ventilation (NVL). For this purpose, an artificial ventilation device is used with various modes of operation: continuous positive airway pressure (CPAP), bilevel positive airway pressure (BiPAP), average volume-assured pressure support (AVAPS). At the same time, obstructive phenomena are not attributed to the main causes of OHS, which is why CPAP is not conceptually a method of treating OHS, however, it was found that more than 90% of patients with OHS have concomitant OSA. In such patients, most of the pathophysiological links

© Нуралиева Г.С., Бодунков М.В., Бикбаув К.И., Самойлов Е.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н., 2023

can be safely corrected using CPAP therapy, since with this method the stability of the upper respiratory tract lumen is achieved. BiPAP and AVAPS regimens affect the pathogenetic mechanisms of OHS, which is why they demonstrate high effectiveness both in the short term (ARF) and in the long term (long-term treatment with respiratory support).

Keywords: respiratory failure, noninvasive ventilation, obstructive sleep apnea syndrome, CPAP, BiPAP, AVAPS

For citation: Nuralieva G.S., Bodunkov M.V., Bikbauv K.I., Samoilov E.A., Tsareva N.A., Trushenko N.V., Avdeev S.N. Obesity – hypoventilation syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):35–42. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-064.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – это быстрорастущая социальная проблема, для решения которой требуются значительные усилия со стороны систем здравоохранения всего мира. Необходимо разрабатывать новые методы профилактики и лечения данного заболевания, чтобы избежать серьезных последствий, которые оказывает ожирение на организм человека [1].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение – это ненормальное или чрезмерное накопление жировой ткани, которое приводит к ухудшению здоровья. В качестве эталонного показателя во всем мире используется индекс массы тела (ИМТ). Состояние ожирения определяется при ИМТ ⩾ 30,0[1].

По данным ВОЗ, ситуация с ожирением с каждым годом становится все более напряженной. С 1975 г. во всем мире число случаев ожирения почти утроилось. В 2016 г. более 1,9 млрд взрослого населения в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес (ИМТ ⩾ 25). Из них более 650 млн человек страдали ожирением[1]. Прогнозируется, что к 2030 г. 57,8% пожилого населения будут иметь избыточный вес или страдать ожирением [2]. Ожирение – это многофакторное заболевание. В его формировании участвует не только дисбаланс между потреблением и расходом энергии, но и различные нейрогуморальные механизмы[2], а также факторы внешней среды [3].

Все метаболические нарушения, которые ассоциированы с ожирением, являются актуальной проблемой современного здравоохранения, т. к. могут приводить к развитию тяжелых сопутствующих заболеваний и осложнений [4]. Доказано, что ожирение тесно связано с сахарным диабетом, дислипидемией, гипертонией [5], сердечно-сосудистыми заболеваниями, обструктивным апноэ сна, хроническими обструктивными заболеваниями легких [6], раком [7, 8], преждевременной смертью [6], фибрилляцией предсердий [9], повреждением почек [6, 10].

Однако одним из наиболее серьезных и наименее освещенных осложнений является синдром ожирения – гиповентиляции (СОГ), характеризующийся ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ⩾ 30 кг/м^2), хронической альвеолярной гиповентиляцией (парциальное давление углекислого газа ($PaCO_2$) ⩾ 45 мм рт. ст. и парциальное давление кислорода (PaO_2) < 70 мм рт. ст.) и нарушением дыхания во сне [11–15]. По оценкам специалистов, распространенность СОГ оценивается в 10–20% у пациентов с ожирением и обструктивным апноэ сна [16] и 0,15–0,3% среди взрослого населения в целом [17]. Впервые данный симптомокомплекс был описан более 60 лет назад американскими авторами под термином «Синдром Пиквика» [18].

В патофизиологии СОГ выделяют альвеолярную гиповентиляцию, которая развивается вследствие ожирения (низкий комплаенс грудной клетки и легких из-за избыточной нагрузки массой) и сопутствующих патологий (бронхиальная астма, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). У больных СОГ на ранних стадиях хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) может проявляться изолированной гипоксемией вследствие вентиляционно-перфузионного дисбаланса. Данный дисбаланс вызван микроателектазами базальных отделов легких, коллапсом малых дыхательных путей, повышением сердечного выброса [19, 20].

Подавляющее большинство пациентов с СОГ имеют синдром обструктивного апноэ сна, в т. ч. храп, чувство нехватки воздуха в ночное время, эпизоды апноэ, хроническую бессонницу. В отличие от пациентов только с СОАС, пациенты с СОГ жалуются на одышку и могут иметь признаки легочного сердца (пульсация в верхней части живота, болевые ощущения в области сердца, цианоз кожных покровов, набухание шейных вен) [21]. СОГ значительно снижает качество жизни пациентов, т. к. приводит к дневной сонливости, чрезмерной утомляемости и снижению концентрации внимания (что значительно увеличивает риск возникновения несчастных случаев, в т. ч. дорожно-транспортных происшествий) [22].

К сожалению, постановка диагноза «СОГ» чаще происходит, когда у пациента развивается острая дыхательная недостаточность (ОДН) или сердечная декомпенсация [23]. По результатам исследования S. Nowbar et al., через 18 мес. после выписки из больницы смертность составила 23% у пациентов с гиповентиляцией, связанной с ожирением. Данное значение почти в два раза выше, чем у пациентов с ожирением без гиповентиляции [24].

СОГ является диагнозом исключения. Другие причины гиповентиляции, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тяжелое интерстициальное заболевание легких, механическое ограничение дыхания (например, нарушения грудной стенки, такие как кифосколиоз), миопатии (такие как миастения), неврологические заболевания, центральные причины (такие как цереброваскулярные заболевания и невылеченный гипотиреоз) и врожденные причины следует исключить [25].

[1] World Health Organization. Obesity and overweight. 2021. Available at: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
[2] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva; 1997. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854.

Для подтверждения диагноза «СОГ» проводятся такие исследования, как анализ газового состава артериальной крови (подтверждает наличие дневной гиперкапнии), развернутый клинический анализ крови (определение концентрации электролитов, креатинина, гормонов щитовидной железы), функциональные исследования (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, а также тест на силу дыхательных мышц) [26], эхокардиография (Эхо-КГ), полисомнография, кардиореспираторный скрининг [27].

У пациентов с СОГ имеется высокий риск развития большого количества кардиореспираторных и метаболических нарушений: артериальная гипертензия выявляется в 61–79% случаев, сердечная недостаточность – в 21–32%, легочная гипертензия – в 50%, сахарный диабет 2-го типа – в 30–32% [28], бронхиальная астма – в 18–24%, эритроцитоз – в 8–15% [29]. В исследовании E. Aydanur et al. у пациентов отмечалась мозаичность перфузии и расширение ствола легочной артерии, признаки инфаркта легкого, сегментарные и субсегментарные ателектазы легких. Имеющиеся случаи указывают на то, что ТЭЛА также распространена у пациентов с синдромом ожирения-гиповентиляции [30]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность развиваются чаще у пациентов с СОГ в отличие от СОАС [31].

Самым опасным и жизнеугрожающим осложнением, которое может возникнуть у пациентов с СОГ, является острая дыхательная недостаточность. У пациентов с СОГ наблюдается ХДН, которая в случае декомпенсации может осложняться эпизодами ОДН.

В исследовании P. Marik et al. у 8% пациентов от всех госпитализированных в реанимационное отделение было сочетание СОГ (ИМТ более 40 кг/м^2 и $PaCO_2$ более 45 мм рт. ст.) и ОДН. Из этих пациентов почти 75% были неправильно диагностированы и лечились от обструктивной болезни легких, несмотря на отсутствие признаков обструкции во время тестирования функции легких [32].

Одним из основных методов лечения больных СОГ является снижение массы тела (МТ). Доказано, что при уменьшении массы тела на 10 кг возможно значительное снижение $PaCO_2$ и повышение активности дыхательного центра [33]. Кроме того, снижение массы тела при СОГ приводит к улучшению качества сна: уменьшается число эпизодов ночных апноэ и повышается PaO_2 [34]. Традиционно для коррекции массы тела рекомендуют изменение образа жизни (физические упражнения, диеты) и применяют медикаментозную терапию (сибутрамин, орлистат). Однако у больных с СОГ при помощи консервативных методов сложно значимо снизить массу тела. Для коррекции ИМТ могут применяться такие хирургические методы лечения, как желудочное шунтирование, сужение просвета желудка, уменьшение емкости желудка с помощью введения внутрижелудочного баллона. Исходя из того, что СОГ является мультифакторным заболеванием, пациенты нуждаются в наблюдении у специалистов различного профиля (кардиологов, пульмонологов, [35] эндокринологов [36] и др.).

Самым эффективным методом лечения больных СОГ, по мнению специалистов, считается длительная респираторная поддержка, т. к. она лежит в основе лечения острой и хронической дыхательной недостаточности. В большинстве случаев используется неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) [37, 38].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Л. 54 лет поступил в 2013 г. в отделение с жалобами на одышку при физической нагрузке (Borg4), снижение толерантности к физической нагрузке, сонливость, нарушение качества сна, утренние головные боли, ночной храп, эпизоды остановки дыхания во время сна, сердцебиение, отеки нижних конечностей, кашель со слизистой мокротой.

Из анамнеза: С 25 лет страдает ожирением. С 2008 г. у пациента наблюдается артериальная гипертензия. В 2010 г. перенес двустороннюю пневмонию. Стаж курения 40 пачка-лет. Профессиональные вредности: работает с гальваническими приборами. Одышка появилась в 2011 г. В 2012 г. госпитализирован в стационар, где диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Назначена терапия короткодействующими $\beta_{2\text{-а}}$агонистами (КДБА), а также длительная кислородотерапия (ДКТ).

Несмотря на проводимую терапию, за последние 6 мес. у пациента стала прогрессировать одышка, нарушилось качество сна, появились отеки стоп. За 2 мес. до госпитализации появилась выраженная сонливость в течение всего дня. В связи с нарастающими признаками острой дыхательной недостаточности пациент госпитализирован в отделение реанимации.

При осмотре: рост 178 см, вес 180 кг, ИМТ > 56,8 кг/м^2. Цианоз кожных покровов, хлопающий тремор конечностей, отеки нижних конечностей. В легких при аускультации – ослабленное дыхание, преимущественно в нижних отделах. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД – 160/100 мм рт. ст., ЧСС – 110 уд/мин, ЧДД – 24 уд/мин., SpO_2 – 64% на воздухе (в покое).

При обследовании у пациента в анализах крови выявлен вторичный эритроцитоз, гипергликемия, гиперхолестеринемия.

В ходе обследования у пациента были выявлены респираторный ацидоз (pH – 7,30), гиперкапния ($PaCO_2$ – 76,3 мм. рт. ст.), гипоксемия (PaO_2 – 54,2 мм. рт. ст.), HCO_3 – 28,4 ммоль/л.

При проведении Эхо-КГ выявлено повышение систолического давления легочной артерии (СДЛА) до 43 мм рт. ст., при этом отмечалась незначительная дилатация правого предсердия. Показатель не снижен и составил 21 мл, однако определялось снижение TAPSE/СДЛА до 0,49 мл/мм рт. ст.

Данные спирометрии не позволяют исключить обструктивно-рестриктивный паттерн нарушения легочной вентиляции (*табл. 1*).

Для оценки дисфункции дыхательной мускулатуры пациенту было проведен тест: неинвазивный метод измерения максимального инспираторного (MIP) и экспираторного (MEP) давления в ротовой полости, а также sniff-тест (SNIP). Результаты обследования пациента: MIP – 45 cm H_2O, SNIP – 50 cm H_2O, MEP – 105 cm H_2O. Данные показатели снижены.

При проведении кардиореспираторного скрининга получены следующие данные (*табл. 2*).

Исходя из полученных данных, пациенту был поставлен диагноз «Синдром ожирения – гиповентиляции. Синдром обструктивного апноэ сна. ХОБЛ тяжелой степени тяжести. ОДН на фоне ХДН (гиперкапническая). Вторичная легочная гипертензия, ассоциированная гипоксемией». Пациенту была инициирована неинвазивная вентиляция легких в режиме BIPAP ST.

● ***Таблица 1.*** Основные лабораторные и инструментальные данные пациента на момент поступления
● ***Table 1.*** Basic laboratory and instrumental data of the patient at the time of admission

Показатель	Значение
Гемоглобин	182 г/л
Эритроциты	6,7 x 10^{12}
Холестерин	6,4 ммоль/л
Сахар	5,8 ммоль/л
FEV_1	54,8%
FVC	59,1%
FEV_1/ FVC	68,99%
ПП	39 x 53 мм
ПЖ	36 мм
ЛП	40 x 52 мм
ЛЖ	45 мм
СДЛА	43 мм рт. ст.

● ***Таблица 2.*** Данные кардиореспираторного скрининга
● ***Table 2.*** Cardiorespiratory screening data

Показатели дыхания	Значение
AHI (индекс апноэ/гипопноэ)	49,3/ч (<5/ч)
AI (индекс апноэ)	45,9/ч
HI (индекс гипопноэ)	3,4/ч
Самое продолжительное апноэ	88 с
Средняя длительность апноэ	25 с
оAHI (обструктивный AHI)	49,0/ч
цAHI (центральный AHI)	0,1/ч
Храп	25%
Плато потока	12%
Показатели кислорода	**Значение**
Индекс десатурации	39,1/ч
Минимальная сатурация	73% (90–96%)
Средняя сатурация	94% (94–96%)
Время ниже 95%	02:33:11 (33%)
Время ниже 90%	00:17:15 (4%)
Время ниже 85%	00:01:38 (0%)
Длительность гипоксемии (SpO2 < 90% в течение > 5 мин)	00:00:00 (0%)

На фоне проводимой терапии (медикаментозная и респираторная поддержка) отмечалось значительное улучшение клинических, лабораторных показателей (*рис., табл. 3*).

В течение длительного наблюдения пациента, более 6 лет, на фоне медикаментозной терапии (ДДАХ + ДДБА), КБДА и длительной неинвазивной вентиляции легких у пациента не было эпизодов развития острой дыхательной недостаточности, улучшились показатели функции внешнего дыхания по результатам спирометрии, улучшились клинические симптомы (прошла дневная сонливость, уменьшилась одышка и повысилась толерантность к физической нагрузке).

ОБСУЖДЕНИЕ

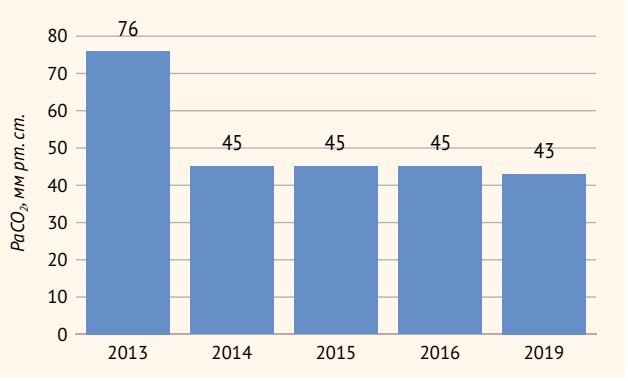
В рассмотренном нами клиническом случае методика НВЛ позволила стабилизировать состояние пациента в течение длительного времени. Мы провели анализ литературы, чтобы определить преимущества и недостатки НВЛ в сравнении с альтернативными методами лечения СОГ.

Сравнение НВЛ с другими методами лечения СОГ

Одним из ведущих методов лечения СОГ считается снижение массы тела, поскольку в основе патогенеза СОГ лежит избыточное накопление жировой ткани.

Пациентов с СОГ в исследовании J.F. Masa et al. разделили на 2 группы: в первой группе основным лечением

● ***Рисунок.*** Динамика уровня $PaCO_2$ на фоне проводимой терапии
● ***Figure.*** Dynamics level $PaCO_2$ against the background of the therapy



● ***Таблица 3.*** Динамика изменений основных лабораторных и инструментальных данных пациента
● ***Table 3.*** Dynamics of changes in the main laboratory and instrumental data of the patient

Показатель	2013	Через сутки (2013)	2019
Гемоглобин	182 г/л	-	143 г/л
FEV_1	54,8%	-	58,2%
FVC	59,1%	-	62,4%
FEV_1/ FVC	68,99%	-	64,88%
pH	7,30	7,346	7,342
pCO_2	76,3	48,2	43
pO_2	54,2	62,4	74,2

была модификация образа жизни с целью снижения массы тела, однако в случае ухудшения состояния применяли кислородотерапию. У второй группы пациентов, помимо изменения образа жизни, применяли респираторную поддержку в режиме BiPAP ST в дневное и ночное время. Результаты исследования показали, что НВЛ была более эффективным методом, чем изменение образа жизни. Данная терапия приводила к более значительным улучшениям функции дыхания [35]. Помимо этого, в другом исследовании дополнительно сообщалось, что применение НВЛ продемонстрировало улучшение полисомнографических параметров [39].

В исследовании J.F. Masa et al. обследовали пациентов, которым, по предварительной оценке специалистов, не была необходима НВЛ, поскольку данные пациенты имели легкую степень гиповентиляции и ИМТ выше 30, но не имели тяжелой гиперкапнии или тяжелого СОАС [28]. Однако даже у таких пациентов НВЛ оказалась более эффективной по сравнению с изменением образа жизни. В первую очередь улучшились дневные показатели $PaCO_2$, приблизившись к таковым у полностью здоровых людей. Также уменьшилась сонливость в дневное время, улучшились полисомнографические параметры и процесс засыпания.

Сравнение НВЛ и CPAP-терапии при лечении СОГ

Метод неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) заключается в применении эпизодической вентиляции легких с положительным давлением, обычно с двухуровневым положительным давлением – с высоким на вдохе и более низким на выдохе.

В основе же механизма действия CPAP-терапии лежит постоянное положительное давление в дыхательных путях, благодаря чему купируется гиповентиляция, являющаяся результатом обструктивных явлений. При этом к главным причинам СОГ не относят обструктивные явления, из-за чего CPAP-терапия концептуально не является методом лечения СОГ. Теоретически CPAP-терапия может быть эффективна у пациентов, у которых СОГ сочетается с обструктивными явлениями. Например, в исследовании Y. Zheng et al. [40] сообщается, что и НВЛ, и CPAP-терапия практически полностью купировали гиперкапническую дыхательную недостаточность. Схожую эффективность CPAP-терапии с НВЛ авторы связывают с тем, что в выборке пациентов с СОГ у большинства присутствовала и ХОБЛ, однако даже в этом случае при газовом анализе крови двухуровневый режим НВЛ показал большую эффективность в снижении $PaCO_2$.

В исследовании Z. Almuwaqqat et al. [9] у пациентов наблюдалось сразу три патологии: ожирение, ХОБЛ и СОАС. При этом, по статистике, более 90% пациентов с СОГ имеют сопутствующий СОАС. У таких пациентов большинство патофизиологических звеньев могут быть безопасно скорректированы с помощью CPAP-терапии, поскольку с помощью этого метода достигается стабильность просвета верхних дыхательных путей [41]. Пациенты, получавшие НВЛ в течение ≥ 3 мес., могут быть безопасно переведены на CPAP-терапию, даже если у больных в анамнезе изначально была дыхательная недостаточность при использовании CPAP-терапии или острая гиперкапническая дыхательная недостаточность [9]. После перевода пациентов на CPAP-терапию с НВЛ не наблюдалось ухудшения полисомнографических параметров или дыхательной функции. Более того, 67% пациентов (24 из 37) предпочли CPAP-терапию в качестве долгосрочной терапии [9]. Однако следует признать, что в некоторых случаях тяжелого СОГ CPAP-терапия может оказаться недостаточной для восстановления нормокапнии даже у пациентов с обструктивными явлениями [42].

Тем не менее устройство CPAP значительно дешевле по стоимости и проще в настройке, чем устройство НВЛ. Пациенты с комбинацией обструктивной патологии и СОГ, получающие НВЛ на дому, могут быть безопасно переведены на терапию CPAP, что снизит связанные с этим расходы здравоохранения и сведет к минимуму потребность в высококвалифицированном медицинском персонале, осуществляющем терапию и уход за пациентами в условиях применения НВЛ.

В исследовании [39] также подчеркивается, что CPAP-терапия эффективна при ожирении – гиповентиляции в первую очередь у тех пациентов, у которых присутствуют обструктивные явления дыхательных путей, в частности СОАС. В случае СОГ без обструктивных явлений НВЛ (BiPAP-ST, AVAPS) показала более высокую эффективность по сравнению с CPAP-терапией. Такой подход (CPAP) к лечению позволил бы расширить доступ к терапии в регионах с менее благоприятной экономикой и, соответственно, менее развитой системой здравоохранения.

Сравнение режимов НВЛ: BiPAP-ST и AVAPS

В лечении СОГ с помощью НВЛ используется два наиболее распространенных метода: BiPAP-ST и AVAPS.

BiPAP-ST. В этом режиме есть возможность задать частоту вдоха. Врач выставляет минимальную частоту дыхания; если человек дышит чаще заданной минимальной частоты, аппарат просто поддерживает его вдохи. Если пациент дышит реже заданной частоты, аппарат начинает делать вдохи самостоятельно.

AVAPS – поддержка давлением среднего гарантированного объема вдоха**.** Респираторная поддержка осуществляется за счет поддержания определенного объема вдоха давлением IPAP с целью обеспечения необходимого минутного объема вентиляции V_T. Проводит поддержку давлением (PS), изменяя IPAP в диапазоне $IPAP_{max}$ – $IPAP_{min}$средний объем-гарантированная поддержка давления.

В исследовании C. Royer et al. не было найдено значимых различий между эффективностью и безопасностью этих режимов НВЛ, данные режимы являются одинаково высокоэффективными [39].

B. Amra et al. в своем исследовании [43] также не выявили значимых различий между двумя режимами в качестве жизни пациентов, общем времени и качестве сна. Оба режима примерно одинаково снижали парциальное давление углекислого газа, уменьшали сонливость у пациентов, повышали качество сна, в т. ч. увеличивали

длительность сна с быстрым движением глаз (REM-фазу) и фазы глубокого сна.

N. Gören et al. сравнили два режима НВЛ (BiPAP-ST и AVAPS) для лечения больных при СОГ [44]. У таких пациентов и BiPAP-ST, и AVAPS показали схожую высокую эффективность и безопасность при лечении гиперкапнической дыхательной недостаточности при СОГ в ОРИТ: повышается выживаемость пациентов, уменьшается частота необходимой интубации, улучшаются газовые показатели крови.

НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

СОГ неразрывно связан с заболеваниями сердечно сосудистой системы. Перегрузка правого желудочка [29] и легочная гипертензия (55–88%) часто встречаются у пациентов с СОГ [32]. Лечение гиповентиляции снижает давление в легочных артериях, при этом существует прямая сильная корреляция между успешностью купирования гиповентиляции и коррекций легочной гипертензии. Таким образом, самым эффективным методом лечения легочной гипертензии у пациентов с СОГ является лечение с помощью неинвазивной вентиляции легких. Показатели по эффективности и безопасности превосходят и CPAP, и консультирование по модификации образа жизни [45]. Однако НВЛ не облегчает работу правого желудочка – его перегрузка не купируется с помощью лечения НВЛ и остается на таком же высоком уровне [29].

Терапия с помощью НВЛ приводит к увеличению концентрации кислорода и уменьшению концентрации углекислого газа в артериальной крови, что снижает риск заболеваний ССС благодаря нормализации работы вегетативной нервной системы (ВНС). Простой показатель вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС) можно рассматривать как прогностический критерий положительного влияния НВЛ на ССС [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самым эффективным методом лечения СОГ, осложненного хронической дыхательной недостаточностью, является длительная неинвазивная вентиляция легких: повышается уровень оксигенации артериальной крови, уменьшаются клинические проявления ХДН, снижается риск развития острой гиперкапнической дыхательной недостаточности и, как следствие, снижается уровень смертности пациентов.

Поступила / Received 20.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2023
Принята в печать / Accepted 06.03.2023

Список литературы / References

1. Rinonapoli G., Pace V., Ruggiero C., Ceccarini P., Bisaccia M., Meccariello L., Caraffa A. Obesity and bone: A complex relationship. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13662. https://doi.org/10.3390/ijms222413662.
2. Kelly T., Yang W., Chen C., Reynolds K., He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(9):1431–1437. https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102.
3. Biddle S., García Bengoechea E., Pedisic Z., Bennie J., Vergeer I., Wiensner G. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):134–147. https://doi.org/10.1007/s13679-017-0256-9.
4. Safaei M., Sundararajan E.A., Driss M., Boulila W., Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021;136:104754. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104754.
5. Al-Raddadi R., Bahijri S., Jambi H., Ferns G., Tuomilehto J. The prevalence of obesity and overweight, associated demographic and lifestyle factors, and health status in the adult population of Jeddah, Saudi Arabia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319878997. https://doi.org/10.1177/2040622319878997.
6. Censin J., Peters S., Bovijn J., Ferreira T., Pulit S., Mägi R. et al. Causal relationships between obesity and the leading causes of death in women and men. *PLoS Genet.* 2019;15(10):e1008405. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008405.
7. Fruh S. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29(S1):S3–S14. https://doi.org/10.1002/2327-6924.12510.
8. Hingorani A., Finan C., Floriaan Schmidt A. Obesity causes cardiovascular diseases: Adding to the weight of evidence. *Eur Heart J.* 2020;41(2):227–230. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz569.
9. Almuwaqqat Z., O'Neal W., Norby F., Lutsey P., Selvin E., Soliman E. et al. Joint Associations of Obesity and NT-proBNP With the Incidence of Atrial Fibrillation in the ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(19):e013294. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013294.
10. Cao Y., Sun G., Liu R., Sun A., Zhang Q., Li Y. et al. Plasma triglyceride levels and central obesity predict the development of kidney injury in Chinese community older adults. *Ren Fail.* 2019;41(1):946–953. https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1655451.
11. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: A state-of-the-art review. *Respir Care.* 2010;55(10):1347–1365. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875161.
12. Randerath W., Verbraecken J., Andreas S., Arzt M., Bloch K., Brack T. et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600959. https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2016.
13. Arellano-Maric M., Hamm C., Duiverman M., Schwarz S., Callegari J., Storre J. et al. Obesity hypoventilation syndrome treated with non-invasive ventilation: Is a switch to CPAP therapy feasible? *Respirology.* 2020;25(4):435–442. https://doi.org/10.1111/resp.13704.
14. Flemons W., Buysse D., Redline S., Oack A., Strohl K., Wheatley J. et al. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22(5):667–689. https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667.
15. Olson A., Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med.* 2005;118:948–956. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.03.042.
16. Laaban J., Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2005;127(3):710–715. https://doi.org/10.1378/chest.127.3.710.
17. Chau E., Lam D., Wong J., Mokhlesi B., Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology.* 2012;117(1):188–205. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825add60.
18. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D., Bickelmann A.G. Extreme Obesity Associated with Alveolar Hypoventilation – A Pickwickian Syndrome. *Obes Res.* 1994;2:390–397. https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1994.tb00084.x.
19. Pierce A.M., Brown L.K. Obesity hypoventilation syndrome: current theories of pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(6):557–562. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000210.
20. Merkus P., Van Pelt W., Quanjer P. Effects of overweight on lung function. *Arch Dis Child.* 1991;66(2):273–274. https://doi.org/10.1136/adc.66.2.273-c.
21. Mokhlesi B., Kryger M., Grunstein R. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):218–225. https://doi.org/10.1513/pats.200708-122MG.
22. Kaur H., Spurling B.C., Pradeep C. *Chronic Insomnia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136.
23. Owens R. A big problem in the ICU. Initiation of CPAP/bilevel PAP therapy. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(10):1161–1162. https://doi.org/10.5664/jcsm.4128.
24. Nowbar S., Burkart K., Gonzales R., Fedorowicz A., Gozansky W., Gaudio J. et al. Obesity-Associated hypoventilation in hospitalized patients: Prevalence,

effects, and outcome. *Am J Med.* 2004;116(1):1–7. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.022.
25. De Athayde R., Filho J., Filho G., Genta P. Obesity hypoventilation syndrome: a current review. *J Bras Pneumol.* 2018;44(6):510–518. https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000332.
26. Chollet S., Ordronneau J., Vecchierini M., Moigneteau C., Ginet J. Contribution of nocturnal polygraphy to the diagnosis of Pickwickian syndrome. 10 cases. *Respiration.* 1984;46(3):272–281. https://doi.org/10.1159/000194699.
27. Kessler R., Chaouat A., Schinkewitch P., Faller M., Casel S., Krieger J., Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest.* 2001;120(2):369–376. https://doi.org/10.1378/chest.120.2.369.
28. Masa J., Corral J., Caballero C., Barrot E., Terán-Santos J., Alonso-Álvarez M. et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnea. *Thorax.* 2016;71(10):899–906. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208501.
29. Castro-Anon O., Golpe R., Perez-de-Llano L., Lopez González M., Escalona Velasquez E., Perez Fernández R. et al. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respirology.* 2012;17(8):1269–1274. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02252.x.
30. Ekici A., Ekici M., İleri Ş., Çimen A., Aslan H. Pulmonary embolism in obesity-hypoventilation syndrome. *Clin Respir J.* 2020;14(11):1099–1104. https://doi.org/10.1111/crj.13241.
31. Borel J., Burel B., Tamisier R., Dias-Domingos S., Baguet J., Levy P., Pepin J. Comorbidities and Mortality in Hypercapnic Obese under Domiciliary Noninvasive Ventilation. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e52006. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052006.
32. Marik P., Desai H. Characteristics of Patients With the "Malignant Obesity Hypoventilation Syndrome" Admitted to an ICU. *J Intensive Care Med.* 2013;28(2):124–130. https://doi.org/10.1177/0885066612444261.
33. Rochester D.F., Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med.* 1974;57:402–420. https://doi.org/10.1016/0002-9343(74)90151-X.
34. Masa J., Corral J., Alonso M., Ordax E., Troncoso M., Gonzalez M. et al. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest.* 1982;82(3):291–294. https://doi.org/10.1378/chest.82.3.291.
35. Masa J., Corral J., Alonso M., Ordax E., Troncoso M., Gonzalez M. et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(1):86–95. https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1900OC.
36. Vivodtzev I., Tamisier R., Croteau M., Borel J., Grangier A., Wuyam B. et al. Ventilatory support or respiratory muscle training as adjuncts to exercise in obese CPAP-treated patients with obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2018;thoraxjnl-2017-211152. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211152.
37. Liu Y., Zhao J., Tang H. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure: A meta-analysis. *Clin Med (Lond).* 2016;16(6):514–523. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-514.
38. Cabrini L., Landoni G., Oriani A., Plumari V., Nobile L., Greco M. et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: A comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2015;43(4):880–888. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000819.
39. Royer C., Schweiger C., Manica D., Rabaioli L., Guerra V., Sbruzzi G. Efficacy of bilevel ventilatory support in the treatment of stable patients with obesity hypoventilation syndrome: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2019;53:153–164. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.016.
40. Zheng Y., Yee B., Wong K., Grunstein R., Piper A. A pilot randomized trial comparing CPAP vs bilevel PAP spontaneous mode in the treatment of hypoventilation disorder in patients with obesity and obstructive airway disease. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(1):99–107. https://doi.org/10.5664/jcsm.9506.
41. Banerjee D., Yee B., Piper A., Zwillich C., Grunstein R. Obesity hypoventilation syndrome: Hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest.* 2007;131(6):1678–1684. https://doi.org/10.1378/chest.06-2447.
42. Masa J., Mokhlesi B., Benítez I., Gomez de Terreros F., Sánchez-Quiroga M., Romero A. et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10182):1721–1732. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32978-7.
43. Amra B., Balouchianzadeh S., Soltaninejad F., Schoebel C., Fietze I., Bateni M. et al. Heart rate variability changes by non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome. *Clin Respir J.* 2021;15(7):770–778. https://doi.org/10.1111/crj.13359.
44. Gören N., Şancı E., Coşkun F., Gürsoylu D., Bayram B. Comparison of BIPAP S/T and Average Volume-Assured Pressure Support Modes for Hypercapnic Respiratory Failure in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Balkan Med J.* 2021;38(5):265–271. https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2021.20137.
45. Corral J., Mogollon M., Sánchez-Quiroga M., Gómez De Terreros J., Romero A., Caballero C. et al. Echocardiographic changes with non-invasive ventilation and CPAP in obesity hypoventilation syndrome. *Thorax.* 2018;73(4):361–368. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210642.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Бодунков М.В., Бикбаув К.И., Самойлов Е.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В.**
Написание текста – **Нуралиева Г.С., Бодунков М.В., Бикбаув К.И., Самойлов Е.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В.**
Сбор и обработка материала – **Нуралиева Г.С., Бодунков М.В., Бикбаув К.И., Самойлов Е.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В.**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Авдеев С.Н.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Sergey N. Avdeev, Galiya S. Nuralieva, Mikhail V. Bodunkov, Kirill I. Bikbauv, Evgenii A. Samoilov, Natalya A. Tsareva, Natalia V. Trushenko**
Text development – **Galiya S. Nuralieva, Mikhail V. Bodunkov, Kirill I. Bikbauv, Evgenii A. Samoilov, Natalya A. Tsareva, Natalia V. Trushenko**
Collection and processing of material – **Sergey N. Avdeev**
Approval of the final version of the article – **Sergey N. Avdeev**

Информация об авторах:

Нуралиева Галиа Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0002-4726-4906; galia32@yandex.ru
Бодунков Михаил Валерьевич, студент, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-6658-0963; Mi.Bodunkov@yandex.ru
Бикбаув Кирилл Ильмирович, студент, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; https://orcid.org/0000-0003-0343-3728; developer1240@gmail.ru
Самойлов Евгений Анатольевич, студент, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-6060-9342; zhenya.samoylov7@gmail.com

Царева Наталья Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0001-9357-4924; n_tsareva@mail.ru
Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0002-0685-4133; trushenko.natalia@yandex.ru
Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4726-4906; galia32@yandex.ru
Mikhail V. Bodunkov, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6658-0963; Mi.Bodunkov@yandex.ru
Kirill I. Bikbauv, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0343-3728; developer1240@gmail.ru
Evgenii A. Samoilov, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6060-9342; zhenya.samoylov7@gmail.com
Natalya A. Tsareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9357-4924; n_tsareva@mail.ru
Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0685-4133; trushenko.natalia@yandex.ru
Sergey N. Avdeev, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; serg_avdeev@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-041

Обзорная статья / Review article

Антибактериальная терапия: вопросы, которые ставит COVID-19, и реальная клиническая практика

А.А. Визель✉, https://orcid.org/0000-0001-5028-5276, lordara@inbox.ru
И.Ю. Визель, https://orcid.org/0000-0002-8855-8177, tatpulmo@mail.ru
Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме
Пандемия COVID-19 в разные периоды сопровождалась назначением различных лекарственных средств. Назначение антибактериальных препаратов расценивалось по-разному, и даже термин «пневмония» был предметом обсуждения. Частота применения антибиотиков в период пандемии широко варьировала в разных странах с общей тенденцией к избыточному назначению. По мнению большинства исследований, в ранний период этой вирусной инфекции показаний к антибактериальной терапии не было, тогда как позднее, при присоединении бактериального процесса, важен рациональный выбор препарата с учетом потенциальной резистентности возбудителя, включая выработку β-лактамаз. В актуальной версии методических рекомендаций по COVID-19 тема бактериальных инфекций тщательно отработана. Четко прописано, что антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции. С одной стороны, отмечено, что большинство пациентов с COVID-19 не нуждаются в антибактериальной терапии, а с другой – для пациентов с признаками бактериальной инфекции, не нуждающихся в госпитализации, препаратом выбора является амоксициллин или амоксициллин + клавулановая кислота, при этом данная комбинация одобрена и для госпитализированных пациентов. Анализ литературы показал, что амоксициллин/клавуланат остается высокоэффективным антибиотиком для стартовой терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. В условиях импортозамещения создание эффективных, безопасных и доступных по цене отечественных дженериков, имеющих терапевтическую эквивалентность с оригинальными препаратами, является существенным достижением российской фармацевтической науки и индустрии. В данном обзоре дается оценка эффективности и безопасности применения антибиотиков в период пандемии, а также места амокисицилина/клавуланата в современной клинической практике.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, пандемия, амоксициллин/клавуланат, диспергируемые формы, внебольничные инфекции дыхательных путей

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю. Антибактериальная терапия: вопросы, которые ставит COVID-19, и реальная клиническая практика. *Медицинский совет*. 2023;17(4):43–49. https://doi.org/10.21518/ms2023-041.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antibacterial therapy: questions posed by COVID-19 and real clinical practice

Alexander A. Vizel✉, https://orcid.org/0000-0001-5028-5276, lordara@inbox.ru
Irina Yu. Vizel, https://orcid.org/0000-0002-8855-8177, tatpulmo@mail.ru
Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract
The COVID-19 pandemic was accompanied at different times by the prescription of various drugs. The prescription of antibacterial drugs was regarded differently, and even the term “pneumonia” was the subject of discussion. The frequency of antibiotic use during the pandemic varied widely across countries, with a general trend towards overprescribing. According to most studies, in the early period of this viral infection, there were no indications for antibiotic therapy, while later, when a bacterial process is attached, a rational choice of the drug is important, taking into account the potential resistance of the pathogen, including the production of beta-lactamase. In the current version of the guidelines on COVID-19, the topic of bacterial infections has been carefully worked out. It is clearly stated that antibiotic therapy is prescribed only if there are convincing signs of a bacterial infection. On the one hand, it was noted that most patients with COVID-19 do not need antibiotic therapy, and on the other hand, for patients who do not need hospitalization with signs of a bacterial infection, amoxicillin and amoxicillin/clavulanate are the drugs of choice. The latter combination is also approved for hospitalized patients. Literature analysis has shown that amoxicillin/clavulanate remains a highly effective antibiotic for the initial treatment of community-acquired respiratory tract infections. In the conditions of import substitution, the creation of effective and safe, affordable domestic generics that have therapeutic equivalence with original drugs is a significant achievement of the Russian pharmaceutical science and industry. This review assesses the efficacy and safety of antibiotic use during a pandemic, as well as the place of amoxicillin/clavulanate in modern clinical practice.

Keywords: antibiotic therapy, pandemic, amoxicillin/clavulanate, dispersible forms, community-acquired respiratory tract infections

For citation: Vizel A.A., Vizel I.Yu. Antibacterial therapy: questions posed by COVID-19 and real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):43–49. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-041.

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

© Визель А.А., Визель И.Ю., 2023

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные инфекции нижних дыхательных путей и в частности внебольничная пневмония (ВП) являются проблемой, актуальность которой остается высокой, не снижается со временем и приобретает все новые аспекты для обсуждения и дискуссий. В настоящее время существуют важные причины для обращения к теме пневмонии – это утверждение Минздравом России последней версии клинических рекомендаций по ВП [1] и наличие временных методических рекомендаций по COVID-19 [2], которые обсуждают вопросы как диагностики, так и рациональной антибиотикотерапии. Работа врачей разных специальностей с пациентами с COVID-19 показала, что медицинские работники переоценивают значимость применения антибиотиков при выявлении изменений на компьютерной томографии, которые рентгенолог описывал как инфильтрацию или консолидацию. Справедливости ради отметим, что ранние версии временных методических рекомендаций по COVID-19 отражали традиционный подход к лечению вирусной инфекции, которая была направлена на предупреждение присоединения бактериального поражения. Это была экстраполяция опыта лечения гриппа на новую коронавирусную инфекцию. Было реальное опасение того, что если не успеть применить антибиотик на упреждение, то возникнет угроза для жизни пациента. Интересен факт того периода, выявленный педиатрами: детям антибиотики назначали реже, чем взрослым. Частота их назначений увеличивалась в 1,45 раза на каждые 10 лет возраста [3]. Однако после обретения первичного не слишком удачного опыта концепция рекомендаций изменилась. Развитие процесса, именуемого чаще всего вирусной пневмонией, стали называть вирусной интерстициопатией с синдромом гиперкоагуляции. Это требовало нового подхода, в котором применение антибиотиков смещалось на поздние сроки заболевания при условии подтвержденного присоединения бактериальной инфекции (гнойность мокроты, лейкоцитоз, высокие значения С-реактивного белка, пресепсина и прокальцитонина) [4]. Сложность и неоднозначность трактовки лучевой картины привела и к искажениям эпидемиологической картины в зависимости от того, как шифровали каждый случай и какая доля из них приходилась на пневмонию. Страх перед бактериальным осложнением приводил к тому, что частота назначения антибиотиков не снижалась. Проведенное в первые 5 мес. пандемии исследование 395 пациентов показало неэффективность раннего назначения фторхинолонов при COVID-19: среди умерших левофлоксацин получали 45,8%, а среди выздоровевших – только 8,1%. Более того, рано получавшие антибиотики имели худший прогноз [5]. Распространенность использования антибиотиков среди пациентов с подозрением на пневмонию и с подтвержденным диагнозом COVID-19, поступивших в медицинские учреждения Сьерра-Леоне, была высокой и не соответствовала национальным рекомендациям и рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ведению пациентов. Пациентам с подозрением на COVID-19 в 61% случаев были назначены антибиотики, включая амоксициллина клавуланат (амоксициллин + клавулановая кислота – АКК) [6].

В отличие от многих стран, в Сингапуре только 6,2% пациентов получали антибиотики в первые 7 дней от начала симптомов COVID-19, чаще всего АКК – 51%. Назначение было обоснованным в 60,8% случаев. Исследователи отметили, что в двух центрах Сингапура, несмотря на низкую распространенность использования антибиотиков среди пациентов с подтвержденным диагнозом и подозрением на COVID-19, была значительной доля ненадлежащего использования антибиотиков, когда бактериальные инфекции были маловероятными [7].

Британские исследователи, проанализировавшие данные 2 млн жителей северо-запада Лондона, описали парадоксальную картину в первые месяцы пандемии. Несмотря на общее сокращение объема назначений АКК – антибиотика широкого спектра действия – количество назначений пациентам в возрасте 50 лет и старше с февраля по апрель 2020 г. увеличилось на 70,1%. В течение 14 дней после положительного теста на SARS-CoV-2 в 34,9% случаев назначали амоксициллин и в 27,4% – доксициклин [8].

В актуальной версии методических рекомендаций по COVID-19 тема бактериальных инфекций тщательно отработана в отношении возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, усилением микробиологического мониторинга циркулирующих штаммов актуальных возбудителей инфекций, в том числе *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.* (MRSA, MRSE – метициллин-резистентный золотистый стафилококк *S. aureus* и *S. epidermidis*) с определением резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Четко прописано, что антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции: повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз выше 12 × 10^9/л (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышения числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%. С одной стороны, отмечено, что большинство пациентов с COVID-19 не нуждаются в антибактериальной терапии, а с другой – для пациентов, не нуждающихся в госпитализации с признаками бактериальной инфекции, препаратами выбора являются амоксициллин и АКК. Последняя комбинация одобрена и для госпитализированных пациентов [2]. Такой подход полностью совпадает с федеральными клиническими рекомендациями по ВП [1]. Важным аспектом эмпирического назначения антибиотиков пациентам с COVID-19 являются данные о характере бактериальной флоры. Как показала группа отечественных ученых, наиболее частым этиологическим агентом ВП бактериальной природы являлись плазмокоагулирующие стафилококки (*S. aureus*), которые были обнаружены у 30 (9,9%) пациентов. Только у двух пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 был изолирован *S. pneumoniae*. Из представителей семейства Enterobacteriaceae наиболее часто обнаруживали *Escherichia coli* и *K. pneumoniae*, от пациентов с лабораторно

подтвержденным COVID-19 ($p < 0,05$) – преимущественно *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [9]. К сожалению, согласно результатам проведенного в Смоленске анкетирования, было выявлено, что большинству профильных специалистов данные по локальной эпидемиологии антимикробной резистентности на регулярной основе были доступны менее чем в 30% случаев [10].

Проблема нерационального применения антибиотиков и их назначения при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ) отмечалась и до пандемии COVID-19. В США было проанализировано более 64 млн назначений антибиотиков, и среди них 10 млн были при ОРЗ. В этой работе было отмечено, что чернокожие пациенты с ОРЗ чаще получали антибактериальную терапию, а вероятность назначения антибиотика увеличивалась, если у врача и пациента совпадал цвет кожи [11]. Чрезмерное использование противомикробных препаратов способствует развитию устойчивости к антибиотикам. Эта тема была тщательно проработана сотрудниками Колледжа американских врачей в отношении разных нозологий. Они рекомендовали назначать антибиотики при ВП минимум на 5 дней. Продление терапии после 5-дневного курса антибиотикотерапии должно основываться на проверенных критериях клинической стабильности, которые включают в себя разрешение отклонений от нормы основных показателей жизнедеятельности, способность принимать пищу и нормальное мышление [12]. Для оптимизации назначения антибиотиков были разработаны электронные алгоритмы оценки адекватности назначения, выбора антибиотика и продолжительности лечения, которые продемонстрировали 100% чувствительности и 95,3% специфичности для выявления неадекватного антибактериального лечения [13]. В ретроспективном обсервационном исследовании назначения антибиотиков в соответствии с национальными стандартами в трех больницах Китая при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), остром бронхите и ВП был отмечен рост частоты правильного назначения препаратов за исключением взрослых пациентов с ОРВИ [14].

АМОКСИЦИЛЛИНА КЛАВУЛАНАТ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Учитывая перечисленные факты и положения клинических и методических рекомендаций, мы остановились на анализе данных именно по ингибиторозащищенному аминопенициллину – АКК, чувствительность к которому патогенов, вызывающих ВП, в России составляет 96,7% [1]. Как отмечал академик А.Г. Чучалин и др., широкий спектр действия, включая большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, с минимальным риском резистентности в сочетании с достижением высоких концентраций в крови и мокроте, низкой токсичностью и возможностью проведения ступенчатой терапии позволяет использовать АКК в качестве препарата выбора для эмпирической терапии инфекций нижних дыхательных путей [15].

Данные последних лет мы предварим коротким историческим экскурсом. Эру антибиотикотерапии открыл пенициллин в 1942 г., за что его создатели были удостоены Нобелевской премии. Но уже в 1967 г. было отмечено снижение чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину. Резистентность к нему нарастала по мере расширения применения. Появление штаммов других микроорганизмов, способных продуцировать β-лактамазы, привели к тому, что значимость β-лактамных антибиотиков стала снижаться. Амоксициллин (amoxicillin) был создан в 1972 г. учеными компании Beecham Research Laboratories, а в 1978 г. была создана комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (клавуланата калия). В России препарат появился в 1998 г. Преимущества перед ампициллином по фармакокинетике и фармакодинамике и возможность перорального назначения, в отличие от существовавших на тот момент цефалоспоринов, определили выбор компонентов для создания этого комбинированного препарата [15]. Как показали последующие исследования, АКК превосходил макролиды по уровню эрадикации возбудителя в случаях, вызванных *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а по уровню эрадикации *Moraxella catarrhalis* препараты были сопоставимы [16]. Лекарственная форма совершенствовалась по мере накопления опыта применения, и доля клавулановой кислоты была снижена от соотношения 250 + 125 мг до 875 + 125 мг.

В 2013 г. немецкие исследователи отмечали высокую эффективность АКК при бактериальных обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), проявлявшуюся существенным увеличением времени до следующего обострения [17]. Исследователи из Нидерландов показали эффективность и безопасность ингаляционной формы АКК у пациентов с бактериальными обострениями ХОБЛ [18]. Отечественные авторы, опубликовавшие аналитический обзор по применению АКК при инфекциях нижних дыхательных путей, отмечали также, что высокий профиль безопасности, возможность применения у беременных женщин являются его неоспоримыми преимуществами, и в ближайшей перспективе защищенные пенициллины, вероятнее всего, останутся препаратами первой линии у большинства пациентов с респираторной инфекцией [19].

Результаты исследования, проведенного в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, показали, что при лечении пневмонии у пациентов старше 60 лет клиническая эффективность АКК составила 94%, а цефалоспоринов III поколения – 83,7%. Авторы рекомендовали АКК в качестве препарата для стартовой терапии ВП у госпитализированных пациентов старших возрастных групп [20]. Отечественные авторы отмечали, что широкое применение цефалоспоринов III генерации должно быть ограничено в связи с высоким риском развития *Clostridioides difficile* (ранее – *Clostridium difficile*) ассоциированной диареи [21].

Эффективность и безопасность АКК подтверждается исследованиями, проведенными в различных странах. Так, в 2015 г. в Кот-д'Ивуаре самым назначаемым антибиотиком при ВП был АКК (42,3% случаев), однако в 80,64% он

был назначен в сочетании с нетилмицином, и авторы констатировали, что уровень соответствия национальным рекомендациям был низким – 3,6% [22]. В 2017 г. в Дании отмечалась высокая частота назначения АКК. При обострениях ХОБЛ АКК применяли в 86% случаев и у каждого 7-го пациента с пневмонией. Вероятность назначения антибиотика увеличивалась с возрастом пациентов [23]. В том же году во Франции при анализе 387 назначений АКК из 32 больниц обоснованное назначение АКК было констатировано в 75% случаев ВП. Был отмечен факт, что старшие врачи назначали препарат на меньшие сроки, тогда как средняя продолжительность лечения у взрослых составила 11,1 дня [24]. По данным на 2022 г. в Кении АКК был наиболее часто назначаемым препаратом в Национальной больнице Кении (17%), тогда как в других госпиталях доминировал цефтриаксон. В этой стране только в 27% случаев проводилось выделение микробных культур. Авторы в заключение отметили необходимость в разработке программ рационального использования противомикробных препаратов, адаптированных к условиям региона [25].

В 2018 г. в Испании было показано, что в условиях оказания первой медицинской помощи для лечения ВП чаще всего назначали АКК (30,7%), редко применяли комбинированную терапию и прогностические шкалы [26]. В публикации 2022 г. отмечено, что оральная форма АКК входит в перечень из трех препаратов для стартовой терапии ВП нетяжелого течения в Испании – амоксициллин, АКК и цефдиторен [27]. Также в Испании была показана эффективность и безопасность деэскалационной терапии пневмококковой ВП при ее снижении до пенициллина, амоксициллина или АКК в течение первых 72 ч после поступления. Она не ассоциировалась с более высоким риском смертности, но было обнаружено, что она является защитным фактором в отношении продолжительности пребывания в стационаре [28]. Отечественное одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах (GLOBAL-PPS 2017) показало, что частота применения АКК при ВП достигает 40% [21].

Во Франции было проведено проспективное одноцентровое открытое нерандомизированное перекрестное фармакокинетическое исследование у взрослых субъектов с ожирением. Первую дозу АКК вводили внутривенно, а вторую – перорально. Было показано, что бóльшая часть пациентов с ожирением достигает фармакодинамического целевого значения концентрации АКК и клинического эффекта [29].

Высокая эффективность и безопасность АКК вела к созданию серии дженерических лекарственных форм. По данным сравнительных исследований, отечественный воспроизведенный АКК по основным оцениваемым показателям по окончании лечения (выраженность клинической симптоматики, сроки нормализации температуры и клинического выздоровления) был столь же эффективен и безопасен, как зарубежный аналог, но был дешевле, что создавало экономическую выгоду [30]. Так, выпускается российский препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (АО «Фармстандарт») в форме диспергируемых таблеток в 4 дозировках, в том числе детских: 125 + 31,25, 250 + 62,5, 500 + 125 и 875 + 125 мг. Антибиотики в лекарственной форме диспергируемых таблеток обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными лекарственными формами и, как следствие, демонстрируют инъекционную эффективность, т. е. сопоставимую с парентеральными лекарственными формами антибиотиков [31]. Диспергируемые формы АКК реже вызывают нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с аналогичным препаратом в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Они удобны тем, что имеют два способа приема: таблетку можно проглотить, запив водой, а также можно принять в виде суспензии при диспергировании в воде, что особенно важно для пациентов с дисфагией, а также детей и пожилых, которым трудно глотать целиком крупные таблетки. Применение диспергируемых таблеток в педиатрии способствует снижению риска ошибок дозирования по сравнению с жидкими пероральными лекарственными формами [32]. Принимая во внимание все особенности различных форм выпуска пероральных антибиотиков, при их назначении внутрь ВОЗ рекомендует использовать диспергируемые таблетки[1].

СИТУАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ СО ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Применение АКК проводилось по различным показаниям. Если при ВП его применение сопровождалось высокой эффективностью, то при нозокомиальной пневмонии она была несколько ниже. Так, французские анестезиологи отметили резистентность 40% штаммов Enterobacteriaceae к АКК, высеянных от пациентов с ранней вентилятор-ассоциированной пневмонией. Интересен факт, что при этом не удалось показать значимость влияния этой резистентности на клинические исходы. Одним из факторов устойчивости к АКК были предшествующие назначения этого препарата, в том числе для хирургической антибиотикопрофилактики [33].

Японские исследователи использовали ингибиторозащищенные аминопенициллины для предупреждения развития пневмонии после бронхоскопии у курящих пациентов в возрасте старше 70 лет с раком легких. Сульбактам/ампициллин вводили внутривенно за 1 ч до бронхоскопии, после чего в течение 3 дней перорально пациенты получали АКК. В отличие от контрольной группы, постбронхоскопическая пневмония не возникла ни у одного из этих пациентов, получавших АКК [34]. В 6-летнем проспективном исследовании среди 6303 госпитализированных пациентов у 843 (13,4%) были обнаружены Enterobacteriaceae, вырабатывающие β-лактамазу. Наличие этих возбудителей было независимым фактором, ассоциированным с повышением вероятности летального исхода, а применение АКК в течение 2 дней было фактором снижения летальности [35].

[1] ВОЗ. Пневмония у детей. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia.

РОСТ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Во всем мире озабоченность общественного здравоохранения вызывает рост устойчивости к противомикробным препаратам среди клинически важных бактерий, включая респираторные патогены. В Малайзии у *S. pneumoniae* наблюдались высокие показатели нечувствительности к пенициллину G (38%), АКК (48%), имипенему (60%) и меропенему (56%). В то же время *H. influenzae* оставалась высокочувствительной к большинству β-лактамов, за исключением ампициллина. В целом β-лактамные антибиотики, за исключением пенициллинов, оставались в значительной степени эффективными против возбудителей, высеянных от пациентов с ОРВИ в этом регионе [36]. Грамотрицательные бактерии являются частыми возбудителями легочной инфекции у пациентов пожилого возраста. Антибиотики следует назначать обоснованно по результатам теста на чувствительность к лекарственным средствам. По данным китайских исследователей, у пожилых пациентов с легочной инфекцией и сопутствующими заболеваниями частота лекарственной устойчивости *K. pneumoniae* к АКК составила 59,72% для АКК, 52,78% – для ампициллина натрия + сульбактама натрия и 51,39% – для цефазолина натрия. Факторами риска легочной бактериальной инфекции были пожилой возраст, хронические заболевания легких в анамнезе, постоянный катетер и продолжительность пребывания в стационаре [37]. В Эфиопии было проведено исследование бактериальных изолятов, их чувствительности к противомикробным препаратам и факторов, связанных с ВП среди взрослых пациентов. Наиболее часто встречались *K. pneumoniae* (31,0%), *S. pneumoniae* (26,2%) и *S. aureus* (20,6%). Наиболее проблемным патогеном была *K. pneumoniae*, которая была резистентна к АКК в 94,9%, к ко-тримоксазолу – в 92,3%, к тетрациклину – в 87,2%, доксициклину – в 87,2%. Высев значимой резистентной флоры имел связь со старением, пневмонией в анамнезе, злоупотреблением алкоголем и проживанием в условиях перенаселенности. Авторы указали на необходимость регулярного микробиологического исследования мокроты и оценки чувствительности к антибиотикам, а в условиях роста резистентности увеличивается значимость вакцинации [38].

Во Франции было проведено ретроспективное обсервационное моноцентровое когортное исследование пациентов с тяжелой травмой, которым требовалась искусственная вентиляция легких в течение более 48 ч и у которых развился первый эпизод микробиологически подтвержденной пневмонии, развившийся в течение первых 10 дней после поступления. Резистентность к АКК составила 22,7% (84 случая пневмонии). Она также была связана с предшествующей антимикробной терапией в течение 48 ч и возрастом старше 30 лет [39].

Для преодоления резистеноти энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), в США было предложено сочетать АКК с цефтибутеном или цефподоксимом при выделении *E. coli* и *K. pneumoniae*, содержащих различные БЛРС CTX-M- и SHV-типа. Было показано, что применение субингибирующих концентраций АКК с цефтибутеном оказывала бактерицидное и синергическое действие независимо от типа БЛРС и минимальной ингибирующей концентрации цефалоспорина. Комбинация с цефподоксимом также оказывала бактерицидное и синергическое действие на все эти штаммы, кроме одного [40]. Высказанные опасения пока не относятся к внебольничным инфекциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКК в рекомендованной дозе 875 + 125 мкг остается высокоэффективным антибиотиком для стартовой терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Пандемия COVID-19 и частое применение АКК без показаний при ОРЗ ведет к росту резистентности ко многим антибиотикам. Важно понимать, что выбор препарата в условиях отделений интенсивной терапии требует микробиологического контроля значимой микрофлоры и ее резистентности для назначения оптимального лечения. В этой ситуации АКК может быть скорее препаратом для периоперационной профилактики, чем для лечения постоперационных инфекций. В условиях импортозамещения создание эффективных, безопасных и доступных по цене отечественных дженериков, имеющих терапевтическую эквивалентность с оригинальными препаратами, является существенным достижением российской фармацевтической науки и индустрии.

Поступила / Received 20.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2023
Принята в печать / Accepted 15.02.2023

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):295–355. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.
Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaytsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):295–355. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.
2. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022).* М.; 2022. 245 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 15 (02/22/2022).* Moscow; 2022. 245 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
3. Зайцева О.В., Зайцева С.В., Симоновская Х.Ю., Локшина Э.Э., Куликова Е.В., Шолохова Н.А. и др. COVID-19 и бактериальные пневмонии у детей в эпоху пандемии. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология.* 2021;(1):68–75. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2021/magazine/SP74_NEO_demo.pdf.
Zaitseva O.V., Zaitseva S.V., Simonovskaya Kh.Yu., Lokshina E.E., Kulikova E.V., Sholokhova N.A. et al. COVID-19 and bacterial pneumonia in children during the pandemic era. *StatusPraesens. Pediatrics and Neonatology.* 2021;(1):68–75. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2021/magazine/SP74_NEO_demo.pdf.
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач.* 2020;(6):74–79. https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014.

Zaytsev A.A., Chernov S.A., Kryukov E.V., Golukhova E.Z., Rybka M.M. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach.* 2020;(6):74–79. (In Russ.) https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014.
5. Визель А.А., Абдулганиева Д.И., Баялиева А.Д., Ванюшин А.А., Салахова И.Н., Вафина А.Р. и др. Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес. *Практическая пульмонология.* 2020;(3):61–72. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_3_2020_49.pdf.
Vizel A.A., Abdulganieva D.I., Bayalieva A.D., Vanyushin A.A., Salakhova I.N., Vafina A.R. Analysis of the management of patients with new COVID-19 infection: the experience of the first 5 months. *Prakticheskaya Pul'monologiya.* 2020;(3):61–72. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_3_2020_49.pdf.
6. Kamara I.F., Kumar A.M.V., Maruta A., Fofanah B.D., Njuguna C.K., Shongwe S. et al. Antibiotic Use in Suspected and Confirmed COVID-19 Patients Admitted to Health Facilities in Sierra Leone in 2020–2021: Practice Does Not Follow Policy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):4005. https://doi.org/10.3390/ijerph19074005.
7. Tan S.H., Ng T.M., Tay H.L., Yap M.Y., Heng S.T., Loo A.Y.X. et al. A point prevalence survey to assess antibiotic prescribing in patients hospitalized with confirmed and suspected coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;24:45–47. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.025.
8. Zhu N., Aylin P., Rawson T., Gilchrist M., Majeed A., Holmes A. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):762–768. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.007.
9. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В. и др. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО.* 2021;(7):67–75. https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75.
Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V. et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia during the Epidemic Spread of COVID-19 and Healthcare-Associated Pneumonia Risk Assessment. *Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2021;(7):67–75. (In Russ.) https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75.
10. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С. Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022; 24(1):31–38. https://doi.org/10.36488/cmac.2022.1.31-38.
Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Kozlov R.S. Practice of local antibiotic resistance monitoring at hospitals in various regions of the Russian Federation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;24(1):31–38. (In Russ.) https://doi.org/10.36488/cmac.2022.1.31-38.
11. Shaver A.L., Jacobs D.M., LaMonte M.J., Noyes K. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in the United States outpatient setting. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):91. https://doi.org/10.1186/s12875-019-0980-1.
12. Lee R.A., Centor R.M., Humphrey L.L., Jokela J.A., Andrews R., Qaseem A. et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2021;174(6):822–827. https://doi.org/10.7326/M20-7355.
13. Lautenbach E., Hamilton K.W., Grundmeier R., Neuhauser M.M., Hicks L.A., Jaskowiak-Barr A. et al. Development of an Electronic Algorithm to Target Outpatient Antimicrobial Stewardship Efforts for Acute Bronchitis and Pharyngitis. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac273. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac273.
14. Hu L., Fu M., Wushouer H., Ni B., Li H., Guan X., Shi L. The Impact of Sanming Healthcare Reform on Antibiotic Appropriate Use in County Hospitals in China. *Front Public Health.* 2022;10:936719. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.936719.
15. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Место амоксициллина/клавуланата при инфекциях нижних дыхательных путей. *РМЖ.* 2010;18(6):342–346. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mesto_amoksicillinaklavulanata__pri_infekciyah_nighnih_dyhatelynyh_putey.
Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Place of amoxicillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. *RMJ.* 2010;18(6):342–346. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mesto_amoksicillinaklavulanata__pri_infekciyah_nighnih_dyhatelynyh_putey.
16. Anzueto A., Fisher C.L. Jr, Busman T., Olson C.A. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther.* 2001;23(1):72–86. https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80031-x.
17. Steurer J. Positiver Effekt von Amoxicillin/Clavulansäure bei Exazerbation einer leichten/moderaten COPD. *Praxis (Bern 1994).* 2013;102(5):301–302. https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001195.
18. Nijdam L.C., Assink M.D., Kuijvenhoven J.C., de Saegher M.E., van der Valk P.D., van der Palen J. et al. Safety and Tolerability of Nebulized Amoxicillin-Clavulanic Acid in Patients with COPD (STONAC 1 and STONAC 2). *COPD.* 2016;13(4):448–454. https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1107893.
19. Белевский А.С., Зайцев А.А. Защищенные аминопенициллины: 35 лет клинического применения в терапии инфекций нижних дыхательных путей. *Практическая пульмонология.* 2015;(3):43–48. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2015_43.pdf.
Belevsky A.S., Zaitsev A.A. Protected aminopenicillins: 35 years of clinical use in the treatment of lower respiratory tract infections. *Prakticheskaya Pul'monologiya.* 2015;(3):43–48. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2015_43.pdf.
20. Кулагина И.Ц., Лиходий В.И., Зайцев А.А. Внебольничная пневмония у пожилых пациентов: эффективность режимов антимикробной терапии. *Военно-медицинский журнал.* 2019;340(3):60–62. https://doi.org/10.17816/RMMJ72865.
Kulagina I.T., Likhodiy V.I., Zaitsev A.A. Community-acquired pneumonia in elderly patients: the effectiveness of antimicrobial therapy regimens. *Military Medical Journal.* 2019;340(3):60–62. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/RMMJ72865.
21. Рачина С.А., Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Аникеев А.С., Толпыго А.В., Бурасова Е.Г. и др. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта GLOBAL-PPS 2017. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64(5-6):54–63. https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100032.
Rachina S.A., Belkova Yu.A., Kozlov R.S., Anikeev A.S., Tolpygo A.V., Burasova E.G. et al. Point Prevalence Multicenter Survey of Antimicrobial Utilization in Russian Hospitals: the Results of GLOBAL-PPS 2017. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(5-6):54–63. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100032.
22. Kouakou-Siransy G., Horo K., Effo E., Kamenan A., N'guessan-Irié G., Boko-Kouassi A. et al. Pharmacotherapeutic aspect of antibiotic therapy during acute community-acquired pneumonia in adults at the University Hospital of Cocody (Abidjan). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(11):940–946. https://doi.org/10.5414/CP202349.
23. Aabenhus R., Hansen M.P., Saust L.T., Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):37. https://doi.org/10.1038/s41533-017-0037-7.
24. Fusier I., Parent de Curzon O., Touratier S., Escaut L., Lafaurie M., Fournier S. et al. Amoxicillin-clavulanic acid prescriptions at the Greater Paris University Hospitals (AP-HP). *Med Mal Infect.* 2017;47(1):42–49. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.003.
25. Omulo S., Oluka M., Achieng L., Osoro E., Kinuthia R., Guantai A. et al. Point-prevalence survey of antibiotic use at three public referral hospitals in Kenya. *PLoS ONE.* 2022;17(6):e0270048. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270048.
26. Pérez-Deago B., Alonso-Porcel C., Elvira-Menendez C., Murcia-Olagüenaga A., Martínez-Ibán M. Epidemiología y manejo de la neumonía adquirida en la comunidad durante más de una década. *Semergen.* 2018;44(6):389–394. https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.01.008.
27. Cantón R., Barberán J., Linares M., Molero J.M., Rodríguez-González-Moro J.M., Salavert M., González Del Castillo J. Decalogue for the selection of oral antibiotics for lower respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(1):16–29. https://doi.org/10.37201/req/172.2021.
28. Viasus D., Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Niubó J., Dorca J., Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):547–553. https://doi.org/10.1093/jac/dkw441.
29. Mellon G., Hammas K., Burdet C., Duval X., Carette C., El-Helali N. et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin in obese adults receiving co-amoxiclav. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3611–3618. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa368.
30. Шахгиреева М.Р., Магомадова Д.Р., Махтиева А.Б., Гацаева Б.А. Сравнительный клинический и фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии внебольничной пневмонии амоксициллин клавуланатом иностранного и российского производителя. *Вестник Медицинского института.* 2019;(2):106–109. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=41540039.
Shakhgireeva M.R., Magomadova D.R., Makhtieva A.B., Gatsaeva B.A. Comparative clinical and pharmacoeconomic analysis of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia with amoxicillin clavulanate of a foreign and Russian manufacturer. *Bulletin of the Medical Institute.* 2019;(2):106–109. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=41540039.
31. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. *Справочник поликлинического врача.* 2014;(6):4–5. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2014/spv2014_6/aspekty-effektivnosti-antibiotikov.
Yakovlev S.V., Dovgan E.V. Aspects of the effectiveness of antibiotics. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2014;(6):4–5. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2014/spv2014_6/aspekty-effektivnosti-antibiotikov.
32. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия.*

2019;64(3-4):81–91. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132.
Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(3-4):81–91. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132.
33. Premachandra A., Mazeraud A., Schimpf C., Tortuyaux R., Legouy C., Daniel M. et al. Is amoxicillin/clavulanic acid the best option to treat early-onset ventilator-acquired pneumonia in brain-injured patients. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;27:247–249. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.013.
34. Hayama N., Takiguchi H., Enokida K., Hattori S., Takahashi G., Takeuchi T. et al. Efficacy of Prophylactic Antibiotic Use in Preventing Post-bronchoscopy Pneumonia in Lung Cancer Patients. *Tokai J Exp Clin Med.* 2022;47(2):56–59. Available at: http://mj-med-u-tokai.com/pdf/470204.pdf.
35. Razazi K., Mekontso Dessap A., Carteaux G., Jansen C., Decousser J.W., de Prost N., Brun-Buisson C. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):61. https://doi.org/10.1186/s13613-017-0283-4.
36. Ngoi S.T., Muhamad A.N., Teh C.S.J., Chong C.W., Abdul Jabar K., Chai L.C. et al. β-Lactam Resistance in Upper Respiratory Tract Pathogens Isolated from a Tertiary Hospital in Malaysia. *Pathogens.* 2021;10(12):1602. https://doi.org/10.3390/pathogens10121602.
37. Duan T. Analysis of Microbiological and Clinical Characteristics of Bacterial Infection in Patients with Pulmonary Infection. *Comput Intell Neurosci.* 2022:5607358. https://doi.org/10.1155/2022/5607358.
38. Assefa M., Tigabu A., Belachew T., Tessema B. Bacterial profile, antimicrobial susceptibility patterns, and associated factors of community-acquired pneumonia among adult patients in Gondar, Northwest Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2022;17(2):e0262956. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262956.
39. Gennequin M., Bachelet D., Eloy P., Moyer J.D., Roquilly A., Gauss T. et al. Empiric antimicrobial therapy for early-onset pneumonia in severe trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(4):2763–2771. https://doi.org/10.1007/s00068-021-01870-2.
40. Gupta A., Malik S., Kaminski M., Landman D., Quale J.M. In Vitro and In Vivo Activity of Amoxicillin-Clavulanate Combined with Ceftibuten or Cefpodoxime Against Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. *Microb Drug Resist.* 2022;28(4):419–424. https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0025.

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru
Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор Российской академии естествознания, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 6000-3813; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Information about the authors:

Alexander A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru
Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-084

Применение ингаляционной терапии таурактантом в подостром периоде COVID-19

О.О. Воронкова✉, voronkova.oo@gmail.com, **А.А. Старжевская, В.Г. Скачек, Е.Ф. Рогова, Г.Б. Абдуллаева, О.Е. Буянова, М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков**

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Подострый период коронавирусной инфекции представлен временным промежутком от 4 до 12 нед. после острого заболевания, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2. Разновидностью симптомов в подострой стадии COVID-19 со стороны бронхолегочной системы является кашель, одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни пациента. Несмотря на все достижения современной медицины, точного понимания механизмов развития данного состояния на настоящий момент нет. Также имеются ограничения в существующих методиках лечения пациентов. Успешное применение экзогенных форм сурфактанта в острый период инфекции SARS-CoV-2 стало отправной точкой в необходимости поиска новых терапевтических инструментов для данной категории пациентов. В работе описано клиническое наблюдение с применением ингаляционной терапии сурфактанта 150 мг/сут в течение 7 дней у пациента, перенесшего ковид-ассоциированную пневмонию с сохраняющимися вентиляционными нарушениями, снижением толерантности к физической нагрузке и характерными изменениями по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Использовался сурфактант российского производства (таурактант) – лиофилизат для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения во флаконах по 75 мг. Препарат производится из легких крупного рогатого скота, относится к АТХ R07AA30 (сурфактанты легочные в комбинации), фармакотерапевтическая группа – сурфактант. Изученная методика продемонстрировала эффективность и безопасность применения у данной категории пациентов, а также обеспечила возможность контроля заболевания и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, таурактант, диффузионная способность легких, вентиляционные нарушения, персистирование воспаления, фибротические изменения легких

Для цитирования: Воронкова О.О., Старжевская А.А., Скачек В.Г., Рогова Е.Ф., Абдуллаева Г.Б., Буянова О.Е., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Применение ингаляционной терапии таурактантом в подостром периоде COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(4):50–56. https://doi.org/10.21518/ms2023-084.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of inhaled tauractant therapy in the subacute period of COVID-19

Olga O. Voronkova✉, voronkova.oo@gmail.com, **Anastasia A. Starzhevskaia, Viktoria G. Skachek, Elena F. Rogova, Gulnora B. Abdullaeva, Olga E. Buyanova, Maria V. Kozhevnikova, Yuri N. Belenkov**

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

Abstract

The subacute period of coronavirus infection is a 4- to-12-week period after acute illness associated with the SARS-CoV-2 infection. A range of bronchopulmonary symptoms in the subacute period of COVID-19 includes cough, shortness of breath, reduced exercise tolerance, which, in turn, worsens the patient's quality of life. Despite all the achievements of modern medicine, there is still no exact understanding of the mechanisms of this condition. There are also limitations of current patients' treatments. The successful use of exogenous surfactant in the acute period of SARS-CoV-2 infection has become the starting point in the search for new therapeutic tools for this category of patients. The paper describes a clinical observation with the use of inhaled therapy with surfactant 150 mg/day for 7 days in a patient who underwent COVID-associated pneumonia with persistent ventilation disorders, decreased exercise tolerance, and characteristic changes identified due to the multispiral computed tomography examination. The treatment included the use of the Russian-manufactured surfactant (tauractant), a lyophilisate for suspension for endotracheal, endobronchial and inhalation administration, 75 mg vials. The drug is sourced from bovine lungs, refers to ATC R07AA30 (therapeutic combinations comprising pulmonary surfactants); pharmacotherapeutic group: surfactant. The studied treatment demonstrated the efficacy and safety of administration in this category of patients, and also ensured the disease control and improved quality of life.

Keywords: coronavirus infection, tauractant, diffusion capacity of lungs, ventilation disorders, persistence of inflammation, fibrotic changes in lungs

© Воронкова О.О., Старжевская А.А., Скачек В.Г., Рогова Е.Ф., Абдуллаева Г.Б., Буянова О.Е., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н., 2023

For citation: Voronkova O.O., Starzhevskaia A.A., Skachek V.G., Rogova E.F., Abdullaeva G.B., Buyanova O.E., Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. The use of inhaled tauractant therapy in the subacute period of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):50–56. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-084.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних трех лет весь мир борется с новым видом РНК-вируса семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. На сегодняшний день в мире заболело 642 379 243 чел., около 6 624 118 скончались[1] [1]. Высокая летальность обусловлена тем, что в 20% случаев заболевание протекает в тяжелой форме с развитием пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома [2]. В России число официально подтвержденных случаев COVID-19 по состоянию на декабрь 2022 г. составляет 21 635 764 чел., несмотря на то что в данный момент показатели суточной заболеваемости значительно ниже в сравнении с 2021 г. Основными симптомами, выявляемыми в остром периоде инфекции, являются респираторные проявления: сухой кашель, аносмия, появление одышки, гипоксия, развитие дыхательной недостаточности, а также лихорадка [3]. Однако не только острый период инфекции является поводом для беспокойства. По данным проведенного в Германии исследования известно, что около 13% людей испытывают ту или иную форму продолжающегося симптоматического COVID-19, проявляющуюся в период от 4 до 12 нед. после острого заболевания [4]. В то же время результаты опроса граждан США показали, что 17% ранее инфицированных взрослых испытывают от одного до нескольких долгосрочных последствий более чем через 4 нед. после инфицирования SARS-CoV-2 [5]. Также сообщается, что вероятность развития подострого периода не зависит от тяжести течения основной стадии заболевания [6]. Из наиболее значимых и требующих внимания симптомов в подострой стадии COVID-19 со стороны бронхолегочной системы следует отметить одышку, кашель, что, в свою очередь, отражается в изменении показателей функции внешнего дыхания [7]. В одноцентровом исследовании, проведенном в Лондоне, у 43,4% из 143 обследованных пациентов наблюдалось сохранение респираторных симптомов (одышки) через 60 дней после острого COVID-19 [5]. Также французские коллеги провели опрос 120 пациентов после 3 мес. выздоровления и пришли к выводу, что жалобы на одышку присутствуют у 42% исследуемых [8], а в США из 61 участника исследования – в 69% случаев [9]. Так как вирус SARS-CoV-2 ухудшает качество жизни не только в острый, но и в отдаленный период инфекции, перед научным сообществом стоит серьезная задача по изучению механизмов возникновения и поиску наиболее эффективных средств борьбы с возможными осложнениями с целью сохранения здоровья населения.

[1] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/.

Представления о патофизиологии продолжающегося COVID-19

Механизмы, объясняющие стойкие симптомы после острого периода COVID-19, до конца не определены. На сегодняшний день лишь предложены некоторые гипотезы, такие как:

- последствия поражения органов после критического периода инфекции;
- персистенция вируса в потенциальных тканевых резервуарах любого органа и системы, не всегда доступных для идентификации с помощью тестирования ПЦР (полимеразная цепная реакция);
- перекрестная реактивность антител, специфичных к SARS-CoV-2, с белками организма-хозяина, приводящая к активации аутоиммунитета;
- повторное заражение SARS-CoV-2 [3].

О персистенции вируса говорят в случае, когда у пациентов на протяжении 90 дней после выздоровления остается положительным результат теста ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) [10], что, вероятно, в последующем способно приводить к истощению иммунитета и повторному инфицированию SARS-CoV-2. Также было показано, что субъединица белка S1 SARS-CoV-2 сохраняется как в неклассических ($CD14^-$, $CD16^+$), так и в промежуточных ($CD14^+$, $CD16^+$) моноцитах пациентов, перенесших острый период инфекции. Содержащийся S1 в моноцитах у пациентов в постковидном периоде может сохраняться в течение нескольких месяцев и лет, поэтому полученные данные могут лежать в основе механизмов персистенции вируса SARS-CoV-2 в отдаленном периоде COVID-19 [11]. Также высказывается предположение о роли дисфункции Т-клеток иммунитета в отдаленном периоде инфекции [12]. В то же время литературный обзор 98 источников показал, что картину продолжающегося COVID-19 нельзя отнести к одному патофизиологическому механизму и что ответственные за возникновение симптомов механизмы, вероятно, многофакторны и взаимосвязаны [13]. Более подробное понимание процессов возникновения постострого COVID-19 позволит выбрать подходящие терапевтические инструменты для борьбы с его последствиями.

Терапевтический подход к лечению пациентов с продолжающимся COVID-19

В настоящее время доступны минимальные терапевтические возможности для лечения последствий COVID-19. Неоднократно упоминается о применении легочной реабилитации для улучшения функции легких, в то же время систематический обзор 11 исследований с включением 677 участников с постострым COVID-19 не показал

убедительных данных в отношении клинического улучшения, возможно, в связи с высокой гетерогенностью включенных пациентов [14]. В проводимом в настоящее время двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы оценивается эффективность применения монтелукаста при легких и умеренных респираторных симптомах, длящихся более 4 нед. с момента заражения SARS-CoV-2 [15]. В другом исследовании, представленном американскими коллегами, предлагается использование антагонистов бета-хемокинов CCR5 в комбинации с ингибитором фракталкинов (CX3CR1), которые способны нарушать моноцитарно-эндотелиально-тромбоцитарную ось, лежащую, по их мнению, в вероятной основе развития персистенции воспаления [16].

Наблюдаемые способы свидетельствуют о недостаточной эффективности имеющейся терапии. Следует упомянуть удачный опыт применения ингаляционных форм сурфактанта у пациентов в острый период инфекции, что могло бы послужить перспективным направлением для подробного изучения действия препарата в подостром периоде.

Сурфактант

Альвеолоцит II типа – основной продуцент эндогенного сурфактанта, выполняющего иммуномодуляторную и механическую функцию для защиты организма человека от проникновения патогенов и поддержания дыхания соответственно. Сурфактант представляет собой смесь из 10% специфических белков A, B, C, D (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) и 90% липидов, включая фосфолипиды, жирные кислоты, холестерин и триглицериды. Более крупные гидрофильные SP-A и SP-D относятся к семейству белков-коллектинов, участвующих в системе врожденного иммунитета. Относительно небольшие и гидрофобные SP-B и SP-C играют важную роль в обеспечении биофизических свойств альвеол [17]. Молекулы SP-A и SP-D выполняют функцию потенциальных терапевтических инструментов при COVID-19, поскольку они обладают способностью к подавлению инфекций (в том числе вирусных) и иммуномодуляцией – способностью предотвращать чрезмерные воспалительные реакции [18]. Также ретроспективный анализ в когорте пациентов показал, что SP-D может быть прогностическим маркером заболевания COVID-19 и его исхода [19]. По данным литературы известно, что у 11 пациентов с ковид-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) средней и тяжелой степени (CARDS) наблюдается заметное снижение уровня эндогенного легочного сурфактанта по сравнению с 15 здоровыми пациентами из контрольной группы. Для оценки сурфактанта был проведен бронхоальвеолярный лаваж менее чем через 72 ч после интубации пациентов с последующим исследованием уровня фосфолипидов (дипальмитоилфосфатидилхолина). Полученные результаты подтвердили целесообразность дальнейшего исследования и клинического испытания экзогенного сурфактанта [20].

На сегодняшний день результаты проведенных клинических испытаний использования сурфактанта в лечении ОРДС показали успехи в его применении в острый период инфекции SARS-CoV-2. Российские исследователи использовали ингаляционную форму препарата в суточной дозе 150–300 мг при неинвазивной вентиляции легких у пациентов с ковид-ассоциированным ОРДС[2]. При оценке эффективности и безопасности сурфактанта участники были разделены на две группы: основная группа (n = 33) – пациенты, принимавшие дополнительно сурфактант, и группа контроля (n = 32) – только со стандартной терапией согласно временным методическим рекомендациям по ведению зараженных вирусом COVID-19. В результате на пятый день терапии PaO_2/FiO_2 значительно улучшилось в группе сурфактанта по сравнению с контрольной группой: 184 [155; 212] мм рт. ст. против 150 [91; 173] мм рт. ст., p = 0,02 [21].

Описан клинический случай применения сурфактанта в подостром периоде ковид-ассоциированной пневмонии. Так, у пациентки, получавшей на 2-м этапе реабилитационного лечения ингаляционный сурфактант 150 мг/сут в течение 5 дней, была зафиксирована положительная динамика клинических данных по окончании курса ингаляций (снижение частоты дыхательных движений до 16 в минуту, повышение SpO_2 до 90% на атмосферном воздухе и до 95% на инсуффляции увлажненного кислорода 5 л/мин, улучшение аускультативной картины), а также уменьшение объема интерстициального поражения легких до 45,2% (КТ-2) при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) в динамике. Эти результаты позволяют судить об эффективности и безопасности применения данного метода в комплексной реабилитации пациента с ковид-ассоциированной пневмонией [22].

Таким образом, склонность к рецидивирующему течению осложнений вируса SARS-CoV-2 в постковидный период определяет необходимость поиска новых методов, направленных на патогенетические механизмы заболевания, а имеющиеся успешные данные использования экзогенных форм сурфактанта в острый период позволяют сделать вывод о возможном безопасном и эффективном применении препарата у пациентов с продолжающимися симптомами COVID-19. В данной статье мы представляем наглядный случай применения ингаляционной терапии сурфактантом из клинической практики у пациента, перенесшего ковид-ассоциированную пневмонию, с сохраняющимися вентиляционными нарушениями, снижением толерантности к физической нагрузке и постковидными изменениями по данным рентгенологического исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 73 года, пенсионер, впервые был госпитализирован в пульмонологическое отделение Университетской клинической больницы №1 (УКБ №1) в июне 2022 г. с жалобами на одышку при ходьбе, снижение толерантности к физической нагрузке, кашель с отделением мокроты преимущественно по утрам.

[2] Таурактант (Tauractantum). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/active-substance/tauraktant-4277.

Анамнез жизни. Пациент курит более 50 лет по 1/2 пачки сигарет в день (индекс курящего человека – 53 пачка/лет), профессиональные вредности в прошлом отрицает. За рубеж в течение последних 3 мес. не выезжал, контактов с болеющими COVID-19 или лицами, недавно вернувшимися из эпидемиологически неблагоприятных регионов, не было.

Сопутствующие заболевания:

- гипертоническая болезнь;
- инфаркта миокарда в 2015 г., стентирование правой коронарной артерии;
- острое нарушение мозгового кровообращения в 2000, 2015 гг.;
- паркинсонизм с 2016 г.

Постоянно проводится терапия: лозартан 50 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, метопролол 50 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг, розувастатин 10 мг, проноран 50 мг.

Анамнез заболевания. В апреле 2022 г. после амбулаторно перенесенной острой респираторной вирусной инфекции в связи с дальнейшей прогрессирующей одышкой пациент был госпитализирован в Городскую клиническую больницу №67 им. Л.А. Ворохобова. При обследовании данных о наличии сердечной недостаточности не было получено (при эхокардиографии: полости сердца не расширены, фракция выброса 58%, систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт. ст.). В рамках диагностического поиска выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК от 04.2022 г.: КТ-картина диффузного поражения легких, соответствующая фиброзирующему альвеолиту, эмфиземе легких. Рекомендована консультация пульмонолога.

В мае 2022 г. обратился в консультационный центр УКБ №1 к пульмонологу, где в связи с отсутствием признаков хронической сердечной недостаточности, выявленных изменений по результатам КТ ОГК и недавно перенесенной повторной вирусной инфекции неизвестной этиологии было рекомендовано выполнение анализа крови по определению количественного содержания антител к вирусу SARS-CoV-2. Обнаружено повышение титра IgG – 235,92 (N < 10), IgM – 0,32 (N < 2), что может указывать на перенесенный COVID-19. Стоит отметить, что пациент не был вакцинирован от новой коронавирусной инфекции, и указанный результат позволяет сделать вывод о наличии естественно приобретенного иммунитета. Рекомендована госпитализация в пульмонологическое отделение. 15.06.2022 г. связи с прогрессированием вышеуказанных симптомов госпитализирован в отделение пульмонологии УКБ №1 для обследования, верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

При осмотре в отделении общее состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,6 °С. Рост 164 см, масса тела 79 см, индекс массы тела 29,37 кг/м^2. Кожные покровы бледные, теплые на ощупь, видимые слизистые бледные. Ногтевая пластина в виде часовых стекол. При дыхании атмосферным воздухом сатурация кислородом (SpO_2) по данным пульсоксиметрии составила 91%. Частота дыхательных движений в покое 20–22 в минуту, при аускультации над легкими дыхание ослабленное, крепитация с обеих сторон, преимущественно в нижних отделах. Тоны сердца ритмичные с частотой сердечных сокращений 98 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Пастозность голеней и стоп. Варикозно расширенные вены нижних конечностей.

В биохимическом анализе крови клинически значимые показатели в пределах референсных значений, уровень лабораторно-воспалительных маркеров не повышен (С-реактивный белок 3,5 мг/л, нейтрофилы 0–5 мг/л).

По данным спирометрии нарушение вентиляции легких по рестриктивному типу легкой степени тяжести. Объем форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 83%, $ОФВ_1$ 72% от должного, снижение ФЖЕЛ до 66% от должного.

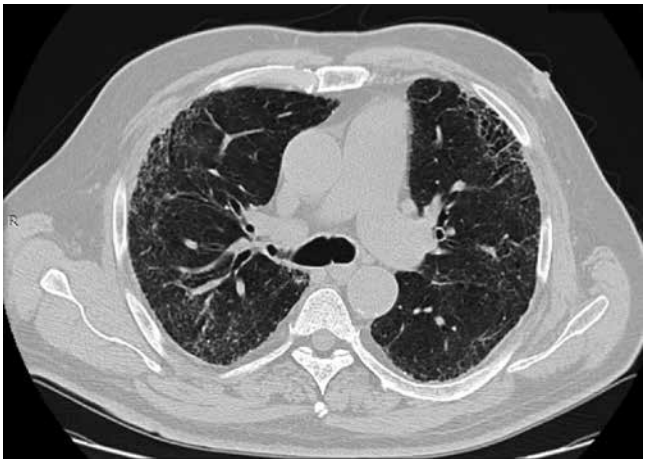
Бодиплетизмография: общая емкость легких (ОЕЛ) 58% от должного. *Определение диффузионной способности легких* (DLCO): нарушение диффузионной способности легких средней степени тяжести, DLCO 44% от должного.

Тест шестиминутной ходьбы: низкая толерантность к физической нагрузке, тест был прерван после прохождения дистанции менее 50 м ввиду быстрого прогрессирования одышки и развития значимой десатурации до 88%.

По данным МСКТ ОГК: в обоих легких преимущественно в субплевральных отделах отмечается выраженное утолщение внутридолькового интерстиция, участки фиброза, тракционные бронхоэктазы. Определяются единичные буллы размером до 12 мм. Плевральные листки утолщены. Лимфатические узлы средостения всех групп увеличены количественно, размером до 15 мм. В стенках аорты, коронарных артериях определяются кальцинаты. В заключение определяется картина интерстициального поражения легких, с высокой вероятностью вызванная перенесенной ковид-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонией (*рис. 1*).

Лечение. С момента поступления начата постоянная низкопоточная оксигенотерапия с помощью носовых канюль потоком 1–2 л/мин, на фоне которой SpO_2 держалась на уровне 98%. Продолжена проводимая

● ***Рисунок 1.*** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 08.06.2022 до лечения
● ***Figure 1.*** Pre-treatment chest multispiral CT scan dated June 08, 2022



антигипертензивная, антиагрегантная терапия, терапия статинами и противопаркинсоническими препаратами. Также к терапии добавлен блокатор М-холинорецепторов – тиотропия бромид 0,018 мг/сут.

Несмотря на проводимое лечение, значимого клинического эффекта достигнуто не было, что послужило основой для поиска новых путей решения имеющейся проблемы. На базе кафедры госпитальной терапии №1 УКБ №1 в момент госпитализации пациента было начато исследование по применению терапии ингаляционными формами российского препарата тауректант в виде флакона «Сурфактант-БЛ» у пациентов, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию с сохраняющимися вентиляционными нарушениями или персистированием воспаления. После получения информированного добровольного согласия, разъяснения условий участия в проводимой работе, прохождения отбора согласно критериям включения/невключения и заполнения анкеты качества жизни пациент был принят в исследование.

На 7-е сутки госпитализации была начата ингаляционная терапия тауректантом «Сурфактант-БЛ» 75 мг 2 раза в день через небулайзер в течение одной недели. По завершении курса пациент был выписан в относительно удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап лечения со следующими рекомендациями: постоянная кислородная поддержка 1,5 л, тиотропия бромид 0,018 мг 1 раз в день 1 вдох. Показано повторное обследование через 3 мес. для оценки эффективности лечения в динамике, проведения повторного обследования и оценки результатов проведенной терапии.

В октябре 2022 г. при повторном обследовании: общее состояние с положительной клинической динамикой, отмечает уменьшение кашля, одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке. По результатам теста шестиминутной ходьбы пройдено 320 м, значимой десатурации не зарегистрировано. Обращает на себя внимание отсутствие необходимости в постоянной оксигенотерапии.

Частота дыхательных движений в покое 18 в минуту. Аускультативно над всей поверхностью дыхание жесткое, в нижних отделах легких крепитация. Сатурация кислорода при атмосферном воздухе 95%. Тоны сердца ритмичные с частотой сердечных сокращений 78 ударов в минуту. Артериальное давление 110/75 мм рт. ст. Периферических отеков нет.

В анализах крови без существенной динамики.

При проведении спирометрии отмечается некоторое улучшение показателей ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ 83%, $ОФВ_1$ 72%, ФЖЕЛ 66%); а также показателей *бодиплетизографии*: увеличение ОЕЛ до 60% от должного; DLCO 49% от должного (*рис. 2*).

По результатам МКСТ ОГК в сравнении с данными от июня 2022 г. положительная динамика в виде уменьшения зон фиброза в нижних отделах легких, снижение утолщения внутридолькового интерстиция, участков эмфиземы (*рис. 3*).

Выявленные у пациента выраженные интерстициальные изменения легких в настоящее время расценены как сочетание ковид-ассоциированного поражения легких

Рисунок 2. Изменение показателей функции внешнего дыхания после проведенной терапии сурфактантом
Figure 2. Changes in pulmonary function test results after surfactant therapy

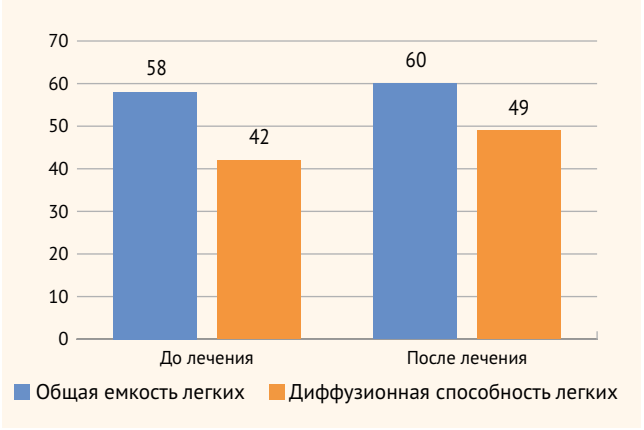


Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 11.10.2022: положительная динамика на фоне лечения
Figure 3. Chest multispiral CT scan dated October 11, 2022: improvements during treatment

и идиопатического легочного фиброза, формирование зон матового стекла при ковид-ассоциированной инфекции по данным МСКТ не только как интерстициальный компонент воспаления, но и как возможное начало формирования начальных этапов фиброза, активации и созревания фибробластов. Также в литературе обсуждается возможность использования у такой категории пациентов антифибротической терапии, что, в свою очередь, требует формулировки стратегии будущих клинических исследований. Уменьшение зоны матового стекла по данным МСКТ ОГК после лечения сурфактантом, хорошо зарекомендовавшим себя во время коррекции острого респираторного дистресс-синдрома, позволяет планировать дальнейшие исследования применения сурфактанта и в постковидный период у пациентов с различным паттерном поражения легочной ткани и бронхов в результате вирусной инфекции. Также в нашем клиническом наблюдении отмечена незначительная положительная динамика диффузионной способности легких через 3 мес. после начала ингаляционной терапии изменений,

уже имевших место после перенесенной ковид-ассоциированной инфекции спустя 2 мес. от острого периода, что на данный момент вызывает интерес для расширения возможностей лечения в отсроченный период, особенно при наличии длительного персистирования и неполного разрешения воспалительных изменений легких в результате воздействия вирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе применения ингаляционной терапии у пациента, перенесшего ковид-ассоциированную пневмонию с сохраняющимися вентиляционными нарушениями, получена положительная динамика в виде улучшения качества жизни, увеличения толерантности к физической нагрузке, некоторое улучшение показателей диффузионной способности легких, а также уменьшения дальнейшего формирования зон фиброза по данным МСКТ ОГК. Полученные данные позволяют судить об эффективности и безопасности применения экзогенного сурфактанта – тауректанта в отдаленном периоде коронавирусной инфекции и требует дальнейшего наблюдения и изучения в большей популяции.

Поступила / Received 25.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023
Принята в печать / Accepted 12.03.2023

Список литературы / References

1. Chen J.M. Novel statistics predict the COVID-19 pandemic could terminate in 2022. *J Med Virol*. 2022;94(6):2845–2848. https://doi.org/10.1002/jmv.27661.
2. Brosnahan S.B., Jonkman A.H., Kugler M.C., Munger J.S., Kaufman D.A. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2586–2597. https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314515.
3. Ramakrishnan R.K., Kashour T., Hamid Q., Halwani R., Tleyjeh I.M. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:686029. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029.
4. Thronicke A., Hinse M., Weinert S., Jakubowski A., Grieb G., Matthes H. Factors Associated with Self-Reported Post/Long-COVID-A Real-World Data Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16124. https://doi.org/10.3390/ijerph192316124.
5. Carfì A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
6. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133–146. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2.
7. Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. https://doi.org/10.1136/bmj.n1648.
8. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–e6. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029.
9. Chun H.J., Coutavas E., Pine A.B., Lee A.I., Yu V.L., Shallow M.K. et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight*. 2021;6(14):e148476. https://doi.org/10.1172/jci.insight.148476.
10. Vibholm L.K., Nielsen S.S.F., Pahus M.H., Frattari G.S., Olesen R., Andersen R. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine*. 2021;64:103230. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103230.
11. Patterson B.K., Francisco E.B., Yogendra R., Long E., Pise A., Rodrigues H. et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol*. 2022;12:746021. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746021.
12. Karlsson A.C., Humbert M., Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol*. 2020;5(53):eabe8063. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe8063.
13. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L., Dauvrin M., Detollenaere J., Maertens de Noordhout C. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022;54(1):1473–1487. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901.
14. Reinert G., Müller D., Wagner P., Martínez-Pozas O., Cuenca-Záldivar J.N., Fernández-Carnero J. et al. Pulmonary Rehabilitation in SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of Post-Acute Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3032. https://doi.org/10.3390/diagnostics12123032.
15. Mera-Cordero F., Bonet-Monne S., Almeda-Ortega J., García-Sangenís A., Cunillera-Puèrtolas O., Contreras-Martos S. et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial to assess the efficacy of montelukast in mild to moderate respiratory symptoms of patients with long COVID: E-SPERANZA COVID Project study protocol. *Trials*. 2022;23(1):19. https://doi.org/10.1186/s13063-021-05951-w.
16. Patterson B.K., Yogendra R., Guevara-Coto J., Mora-Rodriguez R.A., Osgood E., Bream J. et al. Case series: Maraviroc and pravastatin as a therapeutic option to treat long COVID/Post-acute sequelae of COVID (PASC). *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1122529. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1122529.
17. Guagliardo R., Pérez-Gil J., De Smedt S., Raemdonck K. Pulmonary surfactant and drug delivery: Focusing on the role of surfactant proteins. *J Control Release*. 2018;291:116–126. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.012.
18. Madan T., Thielens N.M. Editorial: Updates on the role of surfactant proteins A and D in innate immune responses. *Front Immunol*. 2022;13:1113210. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1113210.
19. Salvioni L., Testa F., Sulejmani A., Pepe F., Giorgio Lovaglio P., Berta P. et al. Surfactant protein D (SP-D) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Clin Chim Acta*. 2022;537:140–145. https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.10.013.
20. Schousboe P., Ronit A., Nielsen H.B., Benfield T., Wiese L., Scoutaris N. et al. Reduced levels of pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS. *Sci Rep*. 2022;12(1):4040. https://doi.org/10.1038/s41598-022-07944-4.
21. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Y., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M., Yaroshetskiy A.I. et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Respir Med*. 2021;185:106489. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106489
22. Стуликова И.Ю., Цветкова А.В., Конева Е.С., Шаповаленко Т.В. Клинический случай применения ингаляционной сурфактант-терапии при тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии на 2-м этапе реабилитационного лечения. *Медицинский совет*. 2021;(16):78–84. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-78-84.
Stulikova I.Yu., Tsvetkova A.V., Koneva E.S., Shapovalenko T.V. Clinical case of nebulized surfactant therapy for severe COVID-19-associated pneumonia at the 2nd stage of rehabilitation treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):78–84. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-78-84.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Воронкова О.О.**
Концепция и дизайн исследования – **Воронкова О.О.**
Написание текста – **Воронкова О.О., Кожевникова М.В., Старжевская А.А.**
Сбор и обработка материала – **Скачек В.Г., Рогова Е.Ф., Абдуллаева Г.Б., Буянова О.Е.**
Обзор литературы – **Воронкова О.О.**
Редактирование – **Беленков Ю.Н.**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Беленков Ю.Н.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga O. Voronkova**
Study concept and design – **Olga O. Voronkova**
Text development – **Olga O. Voronkova, Maria V. Kozhevnikova, Anastasia A. Starzhevskaia**
Collection and processing of material – **Viktoria G. Skachek, Elena F. Rogova, Gulnora B. Abdullaeva, Olga E. Buyanova**
Literature review – **Olga O. Voronkova**
Editing – **Yuri N. Belenkov**
Approval of the final version of the article – **Yuri N. Belenkov**

Информация об авторах:

Воронкова Ольга Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-4705-8037; voronkova.oo@gmail.com

Старжевская Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-3135-3680; anastasiyap23@mail.ru

Скачек Виктория Григорьевна, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; https://orcid.org/0009-0003-0464-3361; viktoria9495x@mail.ru

Рогова Елена Филимоновна, заведующий отделением, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Абдуллаева Гульнора Бурхановна, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-8756-4241

Буянова Ольга Евгеньевна, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Кожевникова Мария Владимировна, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; https://orcid.org/0000-0003-4778-7755

Беленков Юрий Никитич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-3014-6129; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Olga O. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4705-8037; voronkova.oo@gmail.com

Anastasia A. Starzhevskaia, Clinical Resident of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3135-3680; anastasiyap23@mail.ru

Viktoria G. Skachek, Student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0009-0003-0464-3361; victoria9495x@mail.ru

Elena F. Rogova, Head of the Department, Pulmonologist, University Clinical Hospital No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Gulnora B. Abdullaeva, Pulmonologist, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8756-4241

Olga E. Buyanova, Pulmonologist, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Maria V. Kozhevnikova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4778-7755

Yuri N. Belenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1 of of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3014-6129; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2022-034

Оригинальная статья / Original article

COVID-19

Ранние отличительные клинико-гематологические признаки геморрагической лихорадки с почечным синдромом и новой коронавирусной инфекции, протекающих с поражением легких

Г.А. Галиева[1]✉, gmukhetdinova@yandex.ru, **Г.Х. Мирсаева[1], Г.А. Мавзютова[1], Н.Н. Мирончук[1], Л.Х. Аминева[1], Э.Р. Камаева[1], Т.Н. Лисовская[2], А.Р. Мухетдинов[3]**

[1] Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

[2] Городская клиническая больница № 5; 450005, Россия, Уфа, ул. Пархоменко, д. 93

[3] Уфимский государственный нефтяной технический университет; 450064, Россия, Уфа, ул. Космонавтов, д. 1

Резюме

Введение. Изучение ранних отличительных признаков COVID-19 и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) является актуальным аспектом своевременной диагностики, особенно для эндемичных по ГЛПС регионов.

Цель. Провести сравнительное исследование клинических симптомов и общего анализа крови в начале заболевания при поражении легких у больных ГЛПС и COVID-19 среднетяжелой формы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических и лабораторных данных пациентов с ГЛПС среднетяжелой формы с наличием респираторного синдрома (n = 52) и пациентов с COVID-19 среднетяжелой формы (n = 52) при поступлении в стационар.

Результаты. Лихорадка является одним из основных симптомов для обоих заболеваний, характеризующих степень тяжести. При этом температура у пациентов с ГЛПС при поступлении была выше, чем у больных с COVID-19 ($p < 0,05$). Одышка значительно чаще регистрируется в группе больных с вирусной пневмонией COVID-19 ($p = 0,0001$). Показатель сатурации кислорода (SpO2) у единичных пациентов с ГЛПС был ниже 95%, но среднее значение 96,4% соответствовало нормальным, в то время как у больных с COVID-19 среднее значение данного показателя составило 92,8% ($p < 0,05$). При сравнении показателей общего анализа крови наблюдалось статистически значимое превышение уровня эритроцитов и гематокрита в группе больных COVID-19, при сопоставимом уровне гемоглобина в обеих группах. Среднее значение абсолютного содержания тромбоцитов было достоверно ниже, а число пациентов с тромбоцитопенией достоверно больше в группе больных с ГЛПС.

Заключение. Поражение почек при ГЛПС – основной клинико-лабораторный синдром, но важно помнить, что поражение легких по типу вирусной пневмонии при ГЛПС также возможно. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-CoV-2 и проведение серологической диагностики хантавирусной инфекции.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, COVID-19, поражение легких, тромбоцитопения, лимфопения

Для цитирования: Галиева Г.А., Мирсаева Г.Х., Мавзютова Г.А., Мирончук Н.Н., Аминева Л.Х., Камаева Э.Р., Лисовская Т.Н., Мухетдинов А.Р. Ранние отличительные клинико-гематологические признаки геморрагической лихорадки с почечным синдромом и новой коронавирусной инфекции, протекающих с поражением легких. *Медицинский совет*. 2023;17(6):58–63. https://doi.org/10.21518/ms2022-034.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early distinctive clinical and hematological signs of hemorrhagic fever with renal syndrome and a new coronavirus infection occurring with lung damage

Guzel A. Galieva[1]✉, gmukhetdinova@yandex.ru, **Gulchagra Kh. Mirsaeva[1], Guzel A. Mavzyutova[1], Natalia N. Mironchuk[1], Lily Kh. Amineva[1], Elvira R. Kamaeva[1], Tatyana N. Lisovskaya[2], Amir R. Mukhetdinov[3]**

[1] Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

[2] City Clinical Hospital No. 5; 93, Parkhomenko St., Ufa, 450005, Russia

[3] Ufa State Petroleum Technical University; 1, Kosmonavtov St., Ufa, 450064, Russia

Abstract

Introduction. The study of the manifestations of symptoms of COVID-19 and hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an important aspect of the diagnosis, especially for regions endemic for HFRS.

Aim. To conduct comparative study of the clinical symptoms and parametres of a complete blood test at the onset of the disease with lung involvement in patients with HFRS and COVID-19 with moderate severity.

© Галиева Г.А., Мирсаева Г.Х., Мавзютова Г.А., Мирончук Н.Н., Аминева Л.Х., Камаева Э.Р., Лисовская Т.Н., Мухетдинов А.Р., 2023

Materials and methods. A retrospective comparative analysis and identification of laboratory data of patients with moderate form of HFRS with respiratory syndrome (n = 52) and patients with moderate severity form of COVID-19 (n = 52) upon admission to the hospital was carried out.
Results. Fever is one of the main symptoms for both diseases, characterizing the degree of severity. At the same time, the temperature in patients with HFRS on admission was higher than in patients with COVID-19 ($p < 0.05$). Shortness of breath is much more often recorded in the group of patients with viral pneumonia COVID-19 ($p = 0.0001$). The oxygen saturation index (SpO2) in patients with HFRS was below 95%, but the average value of 96.4% was normal, while in patients with COVID-19 the average value was 92.8% ($p < 0.05$). When comparing the indicators of the general blood test, there was a statistically significant excess of the level of red blood cells and hematocrit in the group of patients with COVID-19, with a comparable level of hemoglobin in both groups. The average value of the absolute content of platelets was significantly lower, and the number of patients with thrombocytopenia is much higher in the group of patients with HFRS.
Conclusion. Kidney damage in HFRS is the main clinical and laboratory syndrome, but it is important to remember that lung damage by the type of viral pneumonia in HFRS is also possible. In all suspicious cases, an examination for SARS-CoV-2 and serological diagnosis of hantavirus infection are indicated.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, novel coronaviral infection, lung damage, thrombocytopenia, lymphopenia

For citation: Galieva G.A., Mirsaeva G.Kh., Mavzyutova G.A., Mironchuk N.N., Amineva L.Kh., Kamaeva E.R., Lisovskaya T.N., Mukhetdinov A.R. Early distinctive clinical and hematological signs of hemorrhagic fever with renal syndrome and a new coronavirus infection occurring with lung damage. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):58–63. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-034.

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

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусное заболевание зоонозной природы с аэрогенным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности). Случаев заражения и передачи возбудителя ГЛПС от человека к человеку за всю историю изучения этой инфекции не зафиксировано [1]. Высокая заболеваемость ГЛПС в России наблюдается в Республике Башкортостан. Исходя из патогенеза заболевания и механизмов заражения, поражение почек – ведущий, но не единственный симптом при ГЛПС. У ряда больных наблюдается поражение легких по типу интерстициальной пневмонии и ОРДС при тяжелой форме заболевания [2].

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки, возможно, и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция и даже эндотелиит, и синдром гиперкоагуляции – основа характерных для COVID-19 тромботической микроангиопатии преимущественно легких, реже – других органов (миокарда, головного мозга, почек и др.), и тромбоза крупных артерий и вен (нередко с тромбоэмболией). Не исключается возможность активации тромбоцитов антителами к SARS-CoV2 как важной причины развития синдрома гиперкоагуляции. Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе A/H1N1, в большинстве наблюдений основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, но, в отличие от них, с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и у ряда больных различных органов и систем [3]. В частности, при тяжелой форме COVID-19 описано острое повреждение почек [4].

Некоторые авторы указывают на возможное сходство клинических и патогенетических механизмов ГЛПС и COVID-19 [5], трудности дифференциальной диагностики [6]. В литературе описано сочетанное течение обеих инфекций [7].

В связи с этим для эндемичных по ГЛПС регионов изучение этих вирусных инфекций в сравнительном аспекте является актуальным как теоретически, так и с практической точки зрения.

Цель исследования – провести сравнительное исследование клинических симптомов и общего анализа крови в начале заболевания при поражении легких у больных ГЛПС и COVID-19 среднетяжелой формы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №5» г. Уфа. Проведен ретроспективный сравнительный анализ клинических, лабораторных данных пациентов с ГЛПС среднетяжелой формы с наличием респираторного синдрома (n = 52) и пациентов с COVID-19 среднетяжелой формы (n = 52) при поступлении в стационар.

Критерии включения: наличие клинико-рентгенологических признаков поражения легких при поступлении в стационар; подтвержденный лабораторными исследованиями диагноз у пациентов с ГЛПС (A98,5) и у пациентов с COVID-19 (U07,1 COVID-19, вирус идентифицирован).

В группу больных ГЛПС включено 52 пациента со среднетяжелой формой, с респираторным синдромом: мужчин – 45 (86,5%), женщин – 7 (13,5%); средний возраст составил 34,50 ± 13,87 года. День болезни на момент госпитализации – 4-й (3; 5,25). Диагноз устанавливался

на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с клиническими рекомендациями (2016 г.). Для визуальной оценки состояния легких у больных ГЛПС использовался метод рентгенографии органов грудной клетки.

В группу больных COVID-19 включено 52 пациента со среднетяжелой формой, госпитализированных в стационар в 2020 г. с вирусной пневмонией: мужчин – 26 (50%), женщин – 26 (50%), средний возраст составил 38,25 ± 6,48 года. День болезни на момент госпитализации – 7-й (6; 9,25). Диагноз установлен в соответствии с Временными методическими рекомендациями, версия 8.1 (01.10.2020). Для визуальной оценки состояния легких у больных COVID-19 использовали метод компьютерной томографии.

Критерием исключения было наличие сопутствующих острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Исследование общего анализа крови (ОАК) проводилось в день госпитализации на автоматическом гематологическом анализаторе Cobas Micros.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica (версия 10.0). Производился расчет параметров описательной статистики: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (σ). При сравнении качественных признаков в независимых группах использовали критерий χ^2, в случае малых значений в группе (менее 5) использовали поправку Йетса. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных ГЛПС большую часть (86,5%) составляют лица мужского пола, в группе больных COVID-19 число мужчин и женщин оказалось равным, гендерные различия между группами статистически значимы (*табл. 1*).

Лихорадка является одним из основных симптомов для обоих заболеваний, характеризующих степень тяжести. При этом температура у пациентов ГЛПС (39,26 ± 0,57 °С) при поступлении была выше, чем у больных с COVID-19 ($p < 0,05$).

Малопродуктивный кашель отмечен примерно с равной частотой в обеих группах ($p = 0,6741$). Одышка значительно чаще регистрируется в группе больных с вирусной пневмонией COVID-19 (79%, $p < 0,05$). Патогномоничным для COVID-19 является такой характерный симптом, как нарушение обоняния, в нашем исследовании он наблюдался у 34 (65%) пациентов со среднетяжелым течением. У больных с ГЛПС данный симптом отсутствовал, как и другие признаки ринита. В то же время нарушение зрения (снижение остроты, «летающие мушки», ощущение тумана перед глазами) на фоне заболевания отметили 34,6% больных ГЛПС. Частота дыхания в покое при поступлении у больных ГЛПС была меньше, чем у больных COVID-19 ($p = 0,0002$). Показатель сатурации кислорода (SpO2) у единичных пациентов с ГЛПС был ниже 95%, но среднее значение 96,4% соответствовало нормальному, в то время как у больных с COVID-19 среднее значение данного показателя составило 92,8% ($p < 0,05$). Сравнение основных гемодинамических показателей – частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического артериального давления (АДсист.) – выявило статистически значимое различие между группами по ЧСС: тахикардия более выражена у больных COVID-19 ($p < 0,05$), АД сист. в группах сопоставимо и соответствует нормотензии.

При сравнении показателей ОАК (*табл. 2*) следует отметить статистически значимое превышение уровня эритроцитов и гематокрита в группе больных COVID-19, при сопоставимом уровне гемоглобина в обеих группах. Среднее значение содержания лейкоцитов в обеих

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических симптомов у больных ГЛПС и COVID-19
Table 1. Comparative characteristics of clinical symptoms in patients with HFRS and COVID-19

Показатель	ГЛПС среднетяжелая форма (n = 52)	COVID-19 среднетяжелая форма (n = 52)	p
Возраст, годы	35,47 ± 14,92	38,25 ± 6,48,	0,2206
Мужчины / женщины, n	45/7	26/26	0,0001
Лихорадка, °С	39,26 ± 0,57	38,72 ± 0,68,	0,0001
Кашель, n (%)	48 (92,3%)	50 (96,2%)	0,6741
Одышка, n (%)	19 (36,5%)	41 (78,8%)	0,0001
Нарушение обоняния, n (%)	0	34 (65,4%)	-
Нарушение зрения, n (%)	18 (34,6%)	0	-
Частота дыхания в мин	21 ± 1,26	22 ± 1,34	0,0002
ЧСС в мин	89,40 ± 12,23	97, 10 ± 12,14	0,0017
АД сист., мм рт. ст.	118,20 ± 17,02	119,1 ± 12,05	0,7563
SpO2, %	96,4 ± 1,85	92,8 ± 1,99,	0,0001

Таблица 2. Сравнение показателей общего анализа крови у больных ГЛПС и COVID-19
Table 2. Comparison of the indicators of the general blood test in patients with HFRS and COVID-19

Показатель	ГЛПС среднетяжелая форма (n = 52)	COVID-19 среднетяжелая форма (n = 52)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,54 ± 0,43	4,88 ± 0,41	0,001
Гемоглобин, г/л	142,6 ± 14,7	138,4 ± 19,9,	0,2237
Гематокрит, %	36,57 ± 4,24	43,15 ± 5,33	0,0001
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	6,90 ± 2,98	5,68 ± 2,29	0,0212
Лимфоциты, %	27,12 ± 6,52	25,42 ± 10,24	0,3150
Количество лиц с содержанием лимфоцитов менее 1,2 тыс/мкл, чел.	2 (3,8%)	21 (40,4%)	0,0001
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	138,5 ± 46,8	210,5 ± 64,14	0,0001
Количество лиц с содержанием тромбоцитов менее 150×10^9/л, чел.	45 (86,5%)	9 (17,3%)	0,0001
СОЭ, мм/ч	17,88 ± 8,23	17,19 ± 10,5	0,7100

группах в 1-й день госпитализации было в пределах нормы и несколько превышало в группе больных ГЛПС ($p < 0,05$). Среднее значение относительного содержания лимфоцитов в обеих группах было сопоставимо, однако пациентов с лимфопенией было значимо больше в группе больных COVID-19. Среднее значение абсолютного содержания тромбоцитов (138,5 ± 46,8 × 10^9/л) было значимо ниже, а число пациентов с тромбоцитопенией (45 человек) значимо больше в группе больных ГЛПС. Показатель СОЭ в обеих группах был сопоставим, среднее значение находилось в пределах референсных.

Сравнительное изучение рентгенологических данных не проводилось в силу использования разных методов диагностики и оценки, однако, с практической точки зрения, считаем возможным представить описание по группам. В группе больных со среднетяжелой формой ГЛПС при рентгенографии органов грудной клетки на фоне усиления сосудистого рисунка отмечалась инфильтрация легочной ткани, в том числе у 27 (51,9%) – односторонняя, у 25 (48,1%) – двусторонняя инфильтрация легочной ткани, у 5 (9,6%) пациентов – выпот в плевральную полость (односторонний). У больных с COVID-19 распределение больных по объему поражения легочной ткани составило: КТ-1 – 27 (51,9%) человек, КТ-2 – 25 (48,1%) человек. В среднем у пациентов процент поражения легочной ткани составил 24,08 ± 14,34%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оригинальной особенностью данного исследования является то, что все пациенты при поступлении имели клинико-рентгенологические признаки поражения легких. Важно учесть, что для пациентов с COVID-19 при среднетяжелом течении вирусная пневмония – одно из основных проявлений заболевания, а при ГЛПС поражение легких расценивается как респираторный синдром и не является патогномоничным. Патогномоничным для ГЛПС является почечный синдром, который хорошо изучен и описан в многочисленных научных публикациях, поэтому анализ клинико-лабораторных симптомов, характеризующих состояние почек, не входил в задачи нашего исследования.

Сравнительный анализ клинических симптомов и ОАК в начале заболевания с применением статистических методов выявил ряд интересных фактов. Несмотря на наличие клинических и рентгенологических симптомов поражения легких при среднетяжелой форме обоих заболеваний, имеющих вирусную природу, гипоксемия при COVID-19 была более выраженной. В ОАК в группе больных COVID-19 содержание эритроцитов и гематокрита статистически значимо выше, чем при ГЛПС, что свидетельствует о сгущении крови, но при этом содержание гемоглобина сопоставимо в обеих группах. Возможно, что патология (повреждение) эритроцитов и гемоглобина вносит определенный вклад в развитие гипоксемии при коронавирусной инфекции [8]. В соответствии с результатами нашей работы, содержание лейкоцитов у больных ГЛПС в начале заболевания несколько выше, чем у больных COVID-19, но не превышает референсных значений. Среднее значение относительного содержания лимфоцитов в начале заболевания сопоставимо в обеих группах, но число пациентов с лимфопенией при COVID-19 составило 40%, что согласуется с рядом исследований [9–11]. Лимфопения – один из характерных ранних лабораторных симптомов COVID-19, имеющих прогностическое значение [12].

Патогномоничным симптомом ГЛПС в ранний период является тромбоцитопения, которая четко коррелирует с тяжестью заболевания [13–15], что еще раз подтверждает и наше исследование. Литературные данные о содержании тромбоцитов при COVID-19 противоречивы [10, 16, 17]. По нашим данным, у больных с COVID-19 при среднетяжелом течении снижение тромбоцитов не столь существенно. Данный факт, очевидно, отражает различия в патогенезе нарушений системы гемостаза при этих заболеваниях. При ГЛПС выраженные сдвиги наблюдаются в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза [18]. При новой коронавирусной инфекции описаны различные механизмы нарушения гемостаза, однако, в большей степени исследователи считают коагулопатию ведущим патогенетическим звеном заболевания [19–21].

Стандартная рентгенография легких при COVID-19 имеет низкую чувствительность в выявлении начальных изменений в первые дни заболевания и не может применяться для ранней диагностики. Компьютерная томография имеет высокую чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19 [22], однако они не обладают высокой специфичностью. Сходные изменения при компьютерной томографии легких описаны при хантавирусной инфекции [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение почек и развитие острого почечного повреждения при ГЛПС – основной клинико-лабораторный синдром, который, безусловно, наряду со специфической диагностикой хантавирусной инфекции (РНИФ, ИФА), является ведущим в дифференциальной диагностике. Но важно помнить, особенно врачам первичного звена, что поражение легких по типу вирусной пневмонии при ГЛПС также возможно. Ранним патогномоничным лабораторным симптомом в этом случае является тромбоцитопения. Для COVID-19 характерными симптомами является нарушение обоняния, лимфопения, снижение сатурации кислорода. В целом при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы и их динамику. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-CoV-2. Многие аспекты патогенеза коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем изучении с использованием современных методов.

Поступила / Received 03.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2023
Принята в печать / Accepted 26.01.2023

Список литературы / References

1. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Медицинский совет.* 2017;(5):156–161. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-156-161.
Morozov V.G., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(5):156–161. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-156-161.
2. Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А. Патология легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Казанский медицинский журнал.* 2011;92(2);237–240. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16219780.
Fazlyeva R.M., Mukhetdinova G.A. Pathology of the lungs in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kazan Medical Journal.* 2011;92(2):237–240. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16219780.
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1. (01.10.2020).* Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462.
Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 8.1. (01.10.2020).* (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462
4. Nogueira S.Á.R., Oliveira S.C.S., Carvalho A.F.M., Neves J.M..C, Silva L.S.V., Silva Junior G.B.D., Nobre M.E.P. Renal changes and acute kidney injury in COVID-19: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl 2): 112–117. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.112.
5. Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Галимов Р.Р., Галиева А.Т., Галиева Р.А., Шайхуллина Л.Р. и др. Клинико-лабораторные параллели при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020;15(3):86–90. Режим доступа: https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/545.
Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Galimov R.R., Galieva A.T., Galieva R.A., Shaykhullina L.R. et al. Clinical and laboratory parallels in case of new coronavirus infection COVID-19 and hemorragic fever with renal syndrome. *Bashkortostan Medical Journal.* 2020;15(3):86–90. (In Russ.) Available at: https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/545.
6. Отставных Д.В., Федорченко Ю.Л., Коренева Т.А., Рогате Т.Б Трудности диагностики случая геморрагической лихорадки с почечным синдромом у молодого мужчины в период распространения новой коронавирусной инфекции. *Медицинский вестник МВД.* 2022;116(1):52–55. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47976727.
Otstavnykh D.V., Fedorchenko Yu.L., Koreneva T.A., Rogate T.B. Difficulties in the diagnostics of a case of hemorrhagic fever with renal syndrome in a young man during the period of new coronavirus infection. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs.* 2022;116(1):52–55. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47976727.
7. Geladari V., Sarafidis P.A., Alexandrou M.E., Faitatzidou D., Nikolaidou C., Stangou M., Papagianni A. A patient with dialysis-dependent acute kidney injury due to hantavirus complicated with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nephrol Case Stud.* 2022;10(4):64–70. https://doi.org/10.5414/CNCS110846.
8. Kronstein-Wiedemann R., Stadtmüller M., Traikov S., Georgi M., Teichert M., Yosef H. et al. SARS-CoV-2 Infects Red Blood Cell Progenitors and Dysregulates Hemoglobin and Iron Metabolism. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18(5):1809–1821. https://doi.org/10.1007/s12015-021-10322-8.
9. Huang G., Kovalic A.J., Graber C.J. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1839–1841. https://doi.org/10.3201/eid2608.201160.
10. Tan L., Wang Q., Zhang D., Ding J., Huang Q., Tang Y.Q. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):33. https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4.
11. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19. *Врач.* 2020;31(5):3–6. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-01.
Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Laboratory indicators of coronavirus infection COVID-19. *Vrach.* 2020;31(5):3–6. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-01.
12. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–847. https://doi.org/10.1002/ajh.25829.
13. Avšič-Županc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;21S:e6-e16. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291.
14. Fan X., Liu Z., Fu S., Sang J., Deng H., Li F. et al. Platelet Distribution Width at First Day of Hospital Admission in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Hantaan Virus May Predict Disease Severity and Critical Patients' Survival. *Dis Markers.* 2018:9701619. https://doi.org/10.1155/2018/9701619.
15. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Валишин Д.А., Хасанова Г.М., Яппаров Р.Г. Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Журнал инфектологии.* 2018;10(4):48–52. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-48-52.
Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Valishin D.A., Khasanova G.M., Yapparov R.G. Thrombocytopenia and endothelial dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal Infectology.* 2018;10(4):48–52. (In Russ.) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-48-52.
16. Yuan X., Huang W., Ye B., Chen C., Huang R., Wu F. et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol.* 2020;112(4):553–559. https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w.
17. Christensen B., Favaloro E.J., Lippi G., Van Cott E.M. Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):845–849. https://doi.org/10.1055/s-0040-1715458.
18. Павлов В.Н., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Мухетдинова Г.А., Мавзютова Г.А., Измайлов А.А. и др. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 160 с.
Pavlov V.N., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Mukhetdinova G.A., Mavzyutova G.A., Izmaylov A.A. et al. *Hemorrhagic fever with renal syndrome. Actual questions of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 160 p. (In Russ.)
19. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15–27. https://doi.org/10.1159/000512007.
20. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181–1189. https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6.
21. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103–2109. https://doi.org/ 10.1111/jth.14975.
22. Kaufman A.E., Naidu S., Ramachandran S., Kaufman D.S., Fayad Z.A., Mani V. Review of radiographic findings in COVID-19. *World J Radiol.* 2020;12(8):142–155. https://doi.org/10.4329/wjr.v12.i8.142.
23. Lebecque O., Falticeanu A., Abraham C., Dupont M. Early Chest Imaging in Patients with Puumala Hantavirus Infection. *J Belg Soc Radiol.* 2020;104(1):45. https://doi.org/10.5334/jbsr.2039.
24. Barbosa D.L., Hochhegger B., Souza Jr. A.S., Zanetti G., Escuissato D.L., Meirelles G.S.P. et al. High-resolution computed tomography findings in eight patients with hantavirus pulmonary syndrome. *Radiol Bras.* 2017;50(3):148–153. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016.0093.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Галиева Г.А., Мирсаева Г.Х.**
Написание текста – **Галиева Г.А., Мирончук Н.Н.**
Сбор и обработка материала – **Мирончук Н.Н., Аминева Л.Х., Лисовская Т.Н., Мухетдинов А.Р.**
Обзор литературы – **Галиева Г.А., Камаева Э.Р.**
Редактирование – **Мирсаева Г.Х., Мавзютова Г.А.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Guzel A. Galieva, Gulchagra Kh. Mirsaeva**
Text development – **Guzel A. Galieva, Natalia N. Mironchuk**
Collection and processing of material – **Natalia N. Mironchuk, Lily Kh. Amineva, Tatyana N. Lisovskaya, Amir R. Mukhetdinov**
Literature review – **Guzel A. Galieva, Elvira R. Kamaeva**
Editing – **Gulchagra Kh. Mirsaeva, Guzel A. Mavzyutova**

Информация об авторах:

Галиева Гузель Ахметовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-6685-8603; gmukhetdinova@yandex.ru

Мирсаева Гульчагра Ханифовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/ 0000-0003-4204-6763; mirsaeva@inbox.ru

Мавзютова Гузель Анваровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-2098-1435; gam61@mail.ru

Мирончук Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-2582-3578; mironchuknn@gmail.com

Аминева Лилия Ханифовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-0979-5404; gaisinii@yandex.ru

Камаева Эльвира Ревовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-0718-686X; revailel35@mail.ru

Лисовская Татьяна Николаевна, заместитель главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница № 5; 450005, Россия, Уфа, ул. Пархоменко, д. 93; https://orcid.org/0000-0002-8043-7397; lista77@mail.ru

Мухетдинов Амир Русланович, магистрант Уфимской высшей школы экономики и управления, Уфимский государственный нефтяной технический университет; 450064, Россия, Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-2125-2114; amir.muhetdinov@yandex.ru

Information about the authors:

Guzel A. Galieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6685-8603; gmukhetdinova@yandex.ru

Gulchagra Kh. Mirsaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4204-6763; mirsaeva@inbox.ru

Guzel A. Mavzyutova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2098-1435; gam61@mail.ru

Natalia N. Mironchuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2582-3578; mironchuknn@gmail.com

Lily Kh. Amineva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0979-5404; gaisinii@yandex.ru

Elvira R. Kamaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0718-686X; revailel35@mail.ru

Tatyana N. Lisovskaya, Deputy Chief Physician for the Medical Unit, City Clinical Hospital No. 5; 93, Parkhomenko St., Ufa, 450005, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8043-7397; lista77@mail.ru

Amir R. Mukhetdinov, Master's student of the Ufa Higher School of Economics and Management Ufa State Petroleum Technical University; 1, Kosmonavtov St., Ufa, 450064, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2125-2114; amir.muhetdinov@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-093

Обзорная статья / Review article

COVID-19

Постковидный синдром: клиническая картина и терапевтические подходы

С.Ю. Чикина, https://orcid.org/0000-0002-5536-9388, clinic@integramed.ru

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

Резюме

В статье представлен обзор литературы по патогенезу, клиническим и рентгенологическим проявлениям и вариантам терапии постковидного синдрома. Патофизиологической основой повреждения легких при тяжелом COVID-19 и ОРДС любой другой этиологии является острое повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия легочных сосудов с повышением альвеолярно-капиллярной проницаемости, интерстициальным и альвеолярным отеком, формированием гиалиновых мембран и скоплением нейтрофилов в легочной ткани. После завершения острой фазы начинается гиперплазия альвеолоцитов II типа, пролиферация фибробластов и миофибробластов как проявления репаративных процессов. Постковидный синдром объединяет патологические состояния, сопровождающиеся клинически значимым снижением качества жизни и риском летального исхода и персистирующие в течение длительного времени после исчезновения инфекционных симптомов заболевания. Постковидные уплотнения легочной паренхимы сопровождаются нарушениями вентиляционной функции легких, нередко развитием хронической дыхательной недостаточности с гипоксемией, индуцируемой физической нагрузкой, снижают качество жизни пациентов и требуют лечения. В настоящее время предпринимаются попытки использования различных лекарственных препаратов для лечения постковидных интерстициальных изменений в легких, однако доказательная база для выработки рекомендаций сегодня недостаточна. Одним из перспективных препаратов является бовгиалуронидаза азоксимер. В настоящее время в РФ проводится многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование в параллельных группах, призванное оценить эффективность бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с постковидными интерстициальными изменениями в легких, результаты которого могут представить достоверную информацию о месте и роли этого препарата в терапии постковидных интерстициальных изменений в легких.

Ключевые слова: диффузные альвеолярные изменения, рестриктивные нарушения, диффузионная способность легких, легочный фиброз, хроническая дыхательная недостаточность

Для цитирования: Чикина С.Ю. Постковидный синдром: клиническая картина и терапевтические подходы. *Медицинский совет*. 2023;17(4):64–69. https://doi.org/10.21518/ms2023-093.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Post-COVID syndrome: clinical presentations and therapeutic approaches

Svetlana Yu. Chikina, https://orcid.org/0000-0002-5536-9388, clinic@integramed.ru

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

Abstract

The article presents a literature review on the pathogenesis, clinical and radiological manifestations and therapy options for post-COVID syndrome. The pathophysiological mechanisms underlying lung injury in severe COVID-19 and ARDS of any other aetiology include acute injury to the alveolar epithelium and pulmonary vascular endothelium with increased alveolar-capillary permeability, interstitial and alveolar oedema, formation of hyaline membranes, and accumulation of neutrophils in the lung tissue. The completion of the acute phase is followed by hyperplasia of type II alveolocytes, proliferation of fibroblasts and myofibroblasts as manifestations of the reparative processes. Post-COVID syndrome combines pathological conditions that are accompanied by the clinically meaningful decline in quality of life and risk of death and persist for a long time after the disappearance of the infectious symptoms of the disease. Post-COVID lung parenchymal consolidations are accompanied by impaired pulmonary ventilation, frequent development of chronic respiratory failure with exercise-induced hypoxemia, reduce the patients' quality of life and require treatment. Currently, attempts are being made to use various drugs for the treatment of post-COVID interstitial changes in lungs, but the evidence base for providing guidelines is currently insufficient. Bovhyaluronidase azoximer is one of the promising drugs. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial to evaluate the efficacy of bovhyaluronidase azoximer in patients with post-covid interstitial changes in lungs is currently being conducted in the Russian Federation. The study results can provide reliable information about the place and role of this drug in the treatment of post-COVID interstitial changes in lungs.

Keywords: diffuse alveolar changes, restrictive disorders, diffusing capacity of lungs, pulmonary fibrosis, chronic respiratory failure

© Чикина С.Ю., 2023

For citation: Chikina S.Yu. Post-COVID syndrome: clinical presentations and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):64–69. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-093.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией COVID-19, обострила интерес врачебного сообщества к процессам воспаления и фиброзирования в легочной ткани. В настоящее время пик летальности от COVID-19 уже пройден и новые варианты вируса SARS-CoV-2 характеризуются более легким течением по сравнению с штаммами, циркулировавшими в 2020–2021 гг. В связи с этим сегодня на первый план выходят проблемы лечения отдаленных, в первую очередь респираторных, последствий COVID-19, среди которых в мире широко обсуждается возможность формирования легочного фиброза, а также способов предотвращения его развития. В данной статье приведен обзор литературы о патогенезе и симптомах постковидных изменений и возможных способах их коррекции.

Легочные проявления COVID-19 охватывают широкий спектр симптомов от малосимптомного ОРВИ-подобного варианта до тяжелой вирусной пневмонии, гипоксемической дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с необходимостью инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) [1]. Патофизиологической основой повреждения легких при тяжелом COVID-19 и ОРДС любой другой этиологии является острое повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия легочных сосудов с повышением альвеолярно-капиллярной проницаемости, интерстициальным и альвеолярным отеком, формированием гиалиновых мембран и скоплением нейтрофилов в легочной ткани. После завершения острой фазы начинается гиперплазия альвеолоцитов II типа, пролиферация фибробластов и миофибробластов как проявления репаративных процессов [2].

Однако даже после разрешения ОРДС и выписки из стационара примерно у половины пациентов наблюдается хронизация симптомов, прежде всего одышки и/или кашля, при этом у многих пациентов на компьютерных томограммах легких выявляются диффузные альвеолярные изменения [3], первоначально обусловленные воспалительным экссудатом в полость альвеол, который впоследствии сменяется организующейся пневмонией и, возможно, фиброзом [4, 5].

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

В 2021 г. в практику введен термин «постковидный синдром», который объединяет патологические состояния, сопровождающиеся клинически значимым снижением качества жизни и риском летального исхода и персистирующие в течение длительного времени после исчезновения инфекционных симптомов заболевания [6]. Механизм формирования постковидных интерстициальных изменений в легких, по-видимому, многофакторный и включает в себя прямое повреждение эндотелия и эпителия вирусом и механической вентиляцией легких, развитие ОРДС, активацию макрофагальных реакций, гипервоспаление и гиперкоагуляцию при определенной иммунной и генетической предрасположенности; не исключен и аутоиммунный компонент: воздействие неоантигенов и выработка антител к ним [5]. Некоторые авторы проводят патогенетические параллели между постковидными интерстициальными изменениями в легких и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) в виде аберрантной репарации поврежденной легочной ткани с участием фибробластов и отложением избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса в легочном интерстиции, что может приводить к нарушениям легочной архитектоники и газообменной функции легких. Однако разница между этими заболеваниями заключается в том, что ИЛФ всегда необратимо прогрессирует, а накопленные данные о постковидных интерстициальных изменениях в легких свидетельствуют об отсутствии прогрессирования и даже частичной обратимости изменений в легких. Также весьма вероятно, что у некоторых пациентов заболевание COVID-19 способствовало выявлению ранее недиагностированного ИЗЛ либо послужило триггером для развития какого-либо известного ИЗЛ [7].

ПОСТКОВИДНЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ

До сих пор нет окончательной ясности, в течение какого времени эти изменения остаются обратимыми. Аналогичные последствия были описаны и ранее у пациентов, перенесших тяжелый грипп A (H7N9), инфекцию SARS и MERS, другие вирусные заболевания: лихорадку Западного Нила, инфекцию вируса Эбола, тяжелую корь, а также ОРДС любого другого генеза [3, 8]. Согласно систематическому обзору и метаанализу данных 46 клинических исследований, опубликованных до июля 2021 г., общая частота изменений в легких в течение 12 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 составила 50% (0,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,58), причем сразу после госпитализации воспалительные изменения в легких (уплотнения по типу «матового стекла» и участки консолидации) определялись у >90% больных, а через 3 мес. наблюдения их частота снизилась до 44%. Предположительно фиброзные изменения в легких выявлены у 29% больных (0,29; 95% ДИ 0,22–0,37) [3]. Постковидные уплотнения легочной паренхимы сопровождаются нарушениями вентиляционной функции легких, прежде всего рестриктивными нарушениями (снижение общей емкости легких (ОЕЛ) <80% должн. или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <80% должн. при нормальном или повышенном соотношении ФЖЕЛ к объему форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$)

в 17% (0,17; 95% ДИ 0,13–0,23) и снижением диффузионной способности легких <80% должн. в 38% (0,38; 95% ДИ 0,32–0,44) [3]. В другом исследовании у пациентов, перенесших COVID-19, в легких выявлены тракционные бронхоэктазы и другие необратимые фиброзные изменения, которые сохранялись спустя 6 и 12 мес. наблюдения [9]. В последнее время предложен термин «постковидное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)», который предлагается использовать для пациентов с респираторными симптомами (кашель, одышка), персистирующими дольше 3 мес. после острой фазы COVID-19, при этом уплотнения в легочной ткани должны занимать >10% площади легких [7]. Подобные изменения в легочной ткани определяются спустя 12 мес. от начала заболевания примерно у 10% больных [10], преимущественно у тех, кто перенес тяжелый COVID-19, осложненный ОРДС, с использованием высокопоточной кислородотерапии, инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [5]. По паттерну изменений на компьютерных томограммах легких и в биоптатах легочной ткани данный синдром близок к организующейся пневмонии [11]. Многие авторы склонны характеризовать постковидные интерстициальные изменения как воспалительные, однако описываемые рентгенологические симптомы («матовое стекло», консолидация, паренхиматозные тяжи, утолщение межальвеолярных перегородок) при неопределенной тенденции к обратимости могут расцениваться и как поствоспалительные, и как фиброзные: длительно сохраняющиеся участки «матового стекла» могут быть отражением «нежного» фиброза, а не воспаления, а фиброзоподобные уплотнения, напротив, могут с течением времени уменьшаться по площади и интенсивности, хотя и весьма медленно.

В подавляющем большинстве случаев постковидный легочный фиброз не прогрессирует, но стойкие интерстициальные изменения в легких нередко сопровождаются развитием хронической дыхательной недостаточности с гипоксемией, индуцируемой физической нагрузкой, т. е. снижают качество жизни пациентов и требуют лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТКОВИДНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

В последние годы предлагается множество лекарственных препаратов для профилактики развития и лечения постковидных интерстициальных изменений в легких.

N-ацетилцистеин (N-АЦ). N-АЦ является предшественником глютатиона – ключевого звена антиоксидантной системы. С этим свойством связана цитопротективная активность N-АЦ при повреждении респираторной системы на фоне окислительного стресса. Антиоксидантные эффекты N-АЦ реализуются и благодаря его связыванию с активными формами кислорода и азота, которые принимают активное участие в окислении липидов, белков и ДНК [12]. У больных с постковидным синдромом был обнаружен дефицит глутатиона в плазме крови как реакция на каскад воспалительных реакций в острую фазу заболевания [13]. Положительное влияние N-АЦ на поствоспалительные изменения в легких было показано в нескольких исследованиях у пациентов, перенесших тяжелый грипп [14, 15]. Во время пандемии COVID-19 N-АЦ использовался в лечении острой фазы заболевания [16, 17] и постковидных изменений в легких [18, 19]. Дозы препарата в разных исследованиях менялись от 50 мг/кг до 900 мг в сут., длительность введения варьировала от 25 ч до 5 дней, путь введения был преимущественно внутривенный, в одном исследовании комбинировали внутривенный и пероральный пути введения [18], в другом препарат назначали только перорально [16].

P. Faverio et al. на опыте лечения N-АЦ 585 больных COVID-19 не получили достоверных различий в основных исходах заболевания (внутрибольничная летальность, частота госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность пребывания в ОРИТ, развитие ателектазов), хотя общая длительность пребывания в стационаре была ниже в группе, получавшей N-АЦ (p = 0,013). Через 6 мес. наблюдения обе группы больных не имели достоверных различий по величине диффузионной способности легких, изменениям на рентгенограмме легких и расстоянию, пройденному в тесте с 6-минутной ходьбой [18]. S. Avdeev et al. получили значительное улучшение оксигенации, снижение уровня С-реактивного белка, улучшение состояния пациентов по шкале NEWS2 и сокращение длительности госпитализации на фоне терапии N-АЦ у больных COVID-19 в течение 10 дней пребывания в стационаре, хотя в их исследовании препарат также не повлиял на 28-дневную летальность, частоту перевода в ОРИТ, потребность в ИВЛ и неинвазивной вентиляции легких [17]. J.L. Izquierdo et al. в ретроспективном исследовании проанализировали 2071 случай назначения N-АЦ перорально в высокой дозе (1800 мг/сут). Несмотря на то что пациенты группы N-АЦ были старше и имели больше сопутствующих заболеваний, риск летального исхода у них оказался достоверно ниже (OR 0,56; 95% ДИ 0,47–0,67) при отсутствии влияния на длительность госпитализации, перевод в ОРИТ и потребность в ИВЛ [16].

B. Demot et al. применяли N-АЦ внутривенно в острую фазу COVID-19 у госпитализированных больных и описали быстрое уменьшение площади уплотнений в легочной ткани по данным КТ легких, однако исследование было неконтролируемым, часть пациентов одновременно получали системные стероиды, а результаты представлены в виде абстракта [19].

Таким образом, окончательное мнение о месте и роли N-АЦ в терапии постковидного синдрома пока не выработано.

Системные стероиды. Наиболее эффективным лечением постковидных интерстициальных изменений в легких сегодня являются системные стероиды. KJ. Myall et al. в 2021 г. опубликовали результат 3-недельной терапии системными стероидами 30 больных с постковидными изменениями в легких, сопровождавшимися клиническими симптомами (одышкой) и снижением показателей легочной функции. У всех больных получена положительная клиническая, функциональная и рентгенологическая

динамика, однако исследование не имело группы сравнения [20].

S. Dhooria et al. сравнивали эффективность высоких (40 мг/сут с последующим снижением до 10 мг/сут) и низких (10 мг/сут) доз преднизолона в течение 6 нед. у 130 больных с сохранявшимися диффузными постковидными изменениями на КТ легких, занимавшими ≥20% площади легких, спустя 3–18 нед. после начала острого COVID-19, при этом у 84,66% в группе высоких доз и 80,0% больных в группе низких доз стероидов был достигнут полный либо хороший рентгенологический эффект [21]. Однако скудная информация о лечении постковидных изменений в легких системными стероидами не позволяет сделать окончательный вывод об их эффективности.

Описаны единичные случаи лечения постковидных интерстициальных изменений в легких микофенолата мофетилом [22], такролимусом [23] и нинтеданибом [24, 25], однако это также единичные случаи, не позволяющие систематизировать результаты. Кроме того, высокая частота побочных эффектов микофенолата мофетила [22] и высокая стоимость антифибротических препаратов препятствуют их широкому использованию при постковидном синдроме.

Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза. В органогенезе, росте и развитии многих органов и в патогенезе многих заболеваний играет важную роль гиалуроновая кислота (ГК). В частности, ГК участвует в процессах регуляции иммунитета, ангиогенезе, окислительном стрессе, при раке, сахарном диабете, почечной недостаточности, системных иммуновоспалительных заболеваниях, болезнях печени, повреждениях легких [26]. ГК является одним из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса и регулирует функцию дендритических клеток, макрофагов, эозинофилов, тучных клеток. У здорового человека ГК входит в состав базальной мембраны бронхиального и бронхиолярного эпителия и межальвеолярных перегородок, а также определяется на поверхности альвеолярных макрофагов и альвеолоцитов II типа. Основными клетками, высвобождающими ГК, являются фибробласты. В свою очередь, ГК стимулирует высвобождение фибробластами цитокинов, их пролиферацию и их участие в регуляции воспалительного ответа. ГК участвует в миграции фибробластов в легочный интерстиций при остром повреждении легких и последующем формировании фиброза в легочной ткани [26]. Повышение концентрации ГК было показано в экспериментальных моделях блеомицин-индуцированного легочного фиброза у крыс [27]. Интересно, что еще в 1989 г. в журнале *Thorax* была опубликована статья о роли ГК в патогенезе идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) у человека. В статье приведены результаты клинического сравнительного исследования с участием 22 больных ИЛФ и 21 здорового добровольца сопоставимого возраста. Можно дискутировать о надежности диагноза ИЛФ в тот период, но в любом случае это были пациенты с фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), которое в половине случаев имело прогрессирующее течение, при исключении саркоидоза, системных заболеваний соединительной ткани, пневмокониоза. Всем участникам исследования выполнена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ). В лаважной жидкости измеряли концентрацию ГК и пептида проколлагена III типа. Концентрация ГК у больных с ИЛФ была в 5 раз выше, чем в контрольной группе (46 (12–43,7 мкг/л) по сравнению с 9 (5–23 мкг/л, $p < 0,001$)), и не зависела от возраста, пола и анамнеза курения, а также терапии системными стероидами. Сывороточная концентрация ГК у всех пациентов была в пределах нормальных значений. Интересно, что концентрация ГК достоверно коррелировала с диффузионной способностью легких (DLCO; $r = -0,48$; $p < 0,05$) [28].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у взрослых также сопровождается дисбалансом продукции и деградации ГК, повышением концентрации ГК в жидкости БАЛ и сыворотке крови [29], а также в легочной ткани [30] по сравнению со здоровым контролем. Возможно, это связано со свойством ГК удерживать воду. Показано, что при ОРДС взрослых ГК аккумулируется в мелких дыхательных путях, что может вносить определенный вклад в развитие интерстициального и альвеолярного отека [26]. При этом концентрация ГК в жидкости БАЛ у таких пациентов обратно коррелировала с индексом оксигенации [29]. У больных тяжелым COVID-19 при развитии ОРДС в альвеолах также происходило накопление ГК, что коррелировало с тяжестью гипоксемии и дыхательной недостаточности [31]. При этом нарушается баланс между ГК и ферментом гиалуронидазой. Таким образом, восстановление этого баланса и устранение избытка ГК при острых повреждениях легких теоретически может предотвратить процесс фиброзирования. Разработан препарат бовгиалуронидаза азоксимер, который обладает повышенной устойчивостью к ингибиторам сыворотки крови по сравнению с гиалуронидазой и способствует энзиматической деградации ГК [32].

В 2021 г. опубликован клинический случай пациента с нозокомиальной ИВЛ-ассоциированной двусторонней пневмонией, в лечение которой, помимо комбинированной антибактериальной терапии, был включен препарат бовгиалуронидаза азоксимер в виде подкожных инъекций в дозе 3000 ЕД 1 раз в 5 дней в качестве превентивной меры для предотвращения развития поствоспалительного интерстициального фиброза [33]. Такая терапия привела к выраженной положительной клинической и рентгенологической динамике через 2 нед., однако единичный случай не позволяет сделать корректный вывод об эффективности данного препарата по сравнению с другими вариантами лечения. Кроме того, ранние сроки применения препарата (период интенсивной терапии пневмонии) не позволяют уверенно говорить о формировании поствоспалительного фиброза в легочной ткани, а скорее свидетельствуют о противовоспалительном эффекте гиалуронидазы.

В апреле 2022 г. опубликовано заключение Совета экспертов Российской Федерации (пульмонологов, аллергологов, реабилитологов, иммунологов), в котором обсуждаются проблемы профилактики и минимизации постковидных интерстициальных изменений в легких. В основе

заключения лежат результаты многоцентрового рандомизированного проспективного открытого исследования DISSSOLVE, в котором приняли участие 160 больных, перенесших COVID-19 и имевших интерстициальные изменения в легких в течение 2 мес. после выписки из стационара [34]. Исследование проводилось в России в 13 клинических центрах с июля 2020 по апрель 2021 г. Пациенты получали бовгиалуронидазу азоксимер внутримышечно в дозе 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курс лечения включал 15 инъекций и продолжался 2,5 мес. Общая длительность наблюдения за пациентами составила 6 мес. В группе, получавшей Лонгидазу, через 2,5 и 6 мес. относительный прирост ФЖЕЛ был достоверно больше, чем в контрольной группе (9,02% по сравнению с 5,05%, $p < 0,05$, и 9,97 по сравнению с 4,48%, $p < 0,01$, соответственно). Клинически значимое уменьшение одышки по шкале MRC (на 1 балл и более) зарегистрировано через 2,5 мес. у 75% больных, получавших бовгиалуронидазу азоксимер, и только у 47,8% пациентов группы контроля. Расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, через 2,5 и 6 мес. увеличилось в группе, получавшей бовгиалуронидазу азоксимер, на 27,76 и 30,58% соответственно, в группе контроля – на 17,14 и 17,93% соответственно ($p < 0,05$ при сравнении групп в обоих случаях) [34]. Совет экспертов решил рекомендовать использование бовгиалуронидазы азоксимера пациентам, перенесшим COVID-19 и имеющим постковидные изменения в легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 бросила медицинскому сообществу серьезный вызов, поскольку ни одна из известных ранее респираторных инфекций не имела такой вариабельности в течении и не вызвала такое количество разнообразных как по проявлениям, так и по срокам возникновения осложнений. Несмотря на активное изучение этого заболевания с самого начала его появления в мире, до настоящего времени остается множество вопросов, ответы на которые еще только предстоит найти. В связи с этим сегодня у пациентов с COVID-19 оправдано использование любых лекарственных препаратов, которые могут даже теоретически улучшить прогноз. Легочный фиброз, выявляемый после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, – одна из таких нерешенных задач, которая снижает легочную функцию, ухудшает качество жизни и прогноз пациентов и, вероятно, может влиять на продолжительность жизни таких больных. Не вполне изучены факторы риска развития постковидного легочного фиброза и факторы, влияющие на скорость его разрешения. В настоящее время в мире идет активный поиск способов борьбы с легочными последствиями COVID-19, однако результаты опубликованных исследований крайне разнородны, что не позволяет выработать доказательные рекомендации по лечению постковидного синдрома.

Таким образом, важно использовать все возможности для предотвращения его развития. В настоящее время в Российской Федерации проводится многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, призванное оценить эффективность бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с постковидными интерстициальными изменениями в легких, результаты которого могут представить достоверную информацию о месте и роли этого препарата в терапии постковидных интерстициальных изменений в легких.

Поступила / Received 07.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023
Принята в печать / Accepted 01.03.2023

Список литературы / References

1. Khan N., Lamb L., Moores R. Clinical features and acute management in adults. In: Fabre A., Hurst J.R., Ramjug S. (eds.). *COVID-19 (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2021, pp. 101–123. https://doi.org/10.1183/2312508X.10025520.
2. Copin M.-C., Gibier J.-B., Hofman V. et al. Lung pathology. In: Fabre A., Hurst J.R., Ramjug S. (eds.). *COVID-19 (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2021, pp. 86–100. https://doi.org/10.1183/2312508X.10024220.
3. Fabbri L., Moss S., Khan F.A., Chi W., Xia J., Robinson K. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;78(2):191–201. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
4. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020;2020:6175964. https://doi.org/10.1155/2020/6175964.
5. Vianello A., Guarnieri G., Braccioni F., Lococo S., Molena B., Cecchetto A. et al. The pathogenesis, epidemiology and biomarkers of susceptibility of pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(3):307–316. https://doi.org/10.1515/cclm-2021-1021.
6. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):1–9. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3.
7. Mehta P., Rosas I.O., Singer M. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive Care Med*. 2022;48(12):1803–1806. https://doi.org/10.1007/s00134-022-06877-w.
8. Gramegna A., Mantero M., Amati F., Aliberti S., Blasi F. Post-COVID-19 sequelae. In: Fabre A., Hurst J.R., Ramjug S. (eds.). *COVID-19 (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2021, pp. 180–196. https://doi.org/10.1183/2312508X.10024420.
9. Han X., Fan Y., Alwalid O., Zhang X., Jia X., Zheng Y., Shi H. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19. *Radiology*. 2021;301(3):E438–E440. https://doi.org/10.1148/radiol.2021210972.
10. Lorent N., Vande Weygaerde Y., Claeys E., Guler Caamano Fajardo I., De Vos N., De Wever W. et al. Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00004–2022. https://doi.org/10.1183/23120541.00004-2022.
11. Funk G.G., Nell C., Pokieser W., Thaler B., Rainer G., Valipour A. Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(17–18):979–982. https://doi.org/10.1007/s00508-021-01852-9.
12. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N., Rada Escobar R.A., Pacheco Gallego M.C. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID-19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(13):4872–4880. https://doi.org/10.26355/eurrev_202207_29212.
13. Polonikov A. Endogenous deficiency of GSH as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect Dis*. 2020;6(7):1558–1562. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00288.
14. Lai K.Y., Wing Yiu G.N.G., Cheng F.F. The W-shaped mortality-age distribution of novel H1N1 influenza virus helps reconstruct the second wave of pandemic 1918 Spanish flu. *J Pulm Respir Med*. 2015;5:245. https://doi.org/10.4172/2161-105X.1000245.
15. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., Черняк А.В. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс синдром, вызванный вирусом гриппа A / H1N1. *Пульмонология*. 2011;(4):58–66. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66.
Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Baimakanova G.E., Cherniak A.V. A one-year follow-up study of patients survived after ALI / ARDS caused by influ-

enza A / H1N1. *Pulmonologiya*. 2011;(4):58–66. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66.
16. Izquierdo J.L., Soriano J.B., González Y., Lumbreras S., Ancochea J., Echeverry C., Rodríguez J.M. Use of N-Acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci Prog*. 2022;105(1):368504221074574. https://doi.org/10.1177/00368504221074574.
17. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients. *J Infect*. 2022;84(1):94–118. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.003.
18. Faverio P., Rebora P., Rossi E., Del Giudice S., Montanelli F., Garzillo L., et al. Impact of N-acetyl-l-cysteine on SARS-CoV-2 pneumonia and its sequelae: results from a large cohort study. *ERJ Open Res*. 2021;8(1):00542–2021. https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2021.
19. Demot B., Hizon K.I.M. The role of N-acetylcysteine on post COVID-19 pulmonary fibrosis. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(1):S370-S371. https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.737.
20. Myal K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann A Thorac Soc*. 2021;18(5):799–806. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
21. Dhooria S., Chaudhary S., Sehgal I.S., Agarwal R., Arora S., Garg M. et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). *Eur Respir J*. 2022;59(2):2102930. https://doi.org/10.1183/13993003.02930-2021.
22. Tan H.X., Wong C.K., Yik W.F., Lam Y.F., Lachmanan K.R. Post COVID-19 organizing pneumonia treated with mycophenolate mofetil. *Respirol Case Rep*. 2022;10(11):e01042. https://doi.org/10.1002/rcr2.1042.
23. Ohgushi M., Ogo N., Yanagihara T., Harada T., Sumida K., Egashira A. et al. Tacrolimus Treatment for Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. *Intern Med*. 2022;61(4):585–589. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7971-21.
24. Saiphoklang N., Patanayindee P., Ruchiwit P. The Effect of Nintedanib in Post-COVID-19 Lung Fibrosis: An Observational Study. *Crit Care Res Pract*. 2022;2022:9972846. https://doi.org/10.1155/2022/9972846.
25. Dhooria S., Maturu V.N., Talwar D., Kumar S., Handa A., Agrawal P.N. et al. A multicenter survey study of antifibrotic use for symptomatic patients with post-COVID-19 interstitial lung abnormalities. *Lung India*. 2022;39(3):254–260. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_568_21.
26. Jiang D., Liang J., Noble P.W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev*. 2011;91(1):221–264. https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2009.
27. Teder P., Heldin P. Mechanism of impaired local hyaluronan turnover in bleomycin-induced lung injury in rat. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(3):376–385. https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.3.2698.
28. Bjermer L., Lundgren R., Hallgren R. Hyaluronan and type III procollagen peptide concentrations in bronchoalveolar lavage fluid in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1989;44(2):126–131. https://doi.org/10.1136/thx.44.2.126.
29. Hallgren R., Samuelsson T., Laurent T.C., Modig J. Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(3):682–687. https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.3.682.
30. Martin C., Papazian L., Payan M.J., Saux P., Gouin F. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1995;107(1):196–200. https://doi.org/10.1378/chest.107.1.196.
31. Hellman U., Karlsson M.G., Engstrom-Laurent A., Cajander S., Dorofte L., Ahlm C. et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe COVID-19: An opening for new treatment options? *J Biol Chem*. 2020;295(45):15418–15422. https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.015967.
32. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями в легочной ткани. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):177–181. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201427.
Ignatova G.L., Antonov V.N. Therapeutic possibilities of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 with residual changes in the lungs: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):177–181. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201427.
33. Вилков И.И., Блинова М.М. Клиническое наблюдение. Применение бовгиалуронилазы азоксимера («Лонгидаза») в терапии пневмофиброза. *Современная медицина*. 2021;1(20). Режим доступа: http://infocompany-sovmed.ru/?p=1962.
Vilkov I.I., Blinova M.M. Clinical case. Use of bovhyaluronidase azoximer in patient with pulmonary fibrosis. *Sovremennaya Meditsina*. 2021;1(20). (In Russ.) Available at: http://infocompany-sovmed.ru/?p=1962.
34. Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., Чернявская О.А., Наумов В.В., Корнева Л.И. и др. Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE. *Пульмонология* 2023;33(1):52–63. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63.
Chuchalin A.G., Yablonskiy P.K., Rubanik T.V., Chernyavskaya O.A., Naumov V.V., Korneva L.I. et al. Efficacy and safety of bovhyaluronidase azoximer (Longidase) in patients with post-COVID syndrome: results of an open, prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial DISSOLVE. *Pulmonologiya*. 2023;33(1):52–63. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63.

Информация об авторе:

Чикина Светлана Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии Института 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@integramed.ru

Information about the author:

Svetlana Yu. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; clinic@integramed.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-076

Оригинальная статья / Original article

COVID-19

Опыт применения системных глюкокортикоидов в период реконвалесценции пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести

Ю.В. Рудаков✉, https://orcid.org/0000-0001-7914-6173, rudakov_yura@mail.ru
А.Б. Богомолов, https://orcid.org/0000-0002-6110-1097, bg-ab@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
А.А. Чугунов, https://orcid.org/0000-0002-2532-6133, alexandrchugun@yandex.ru
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Часть реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (НКИ) имеют остаточные респираторные структурные и функциональные нарушения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения низких доз системных глюкокортикоидов (сГК) у пациентов, имеющих респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани после перенесенной НКИ средней степени тяжести с объемом поражения до 50%.

Материалы и методы. Реконвалесценты после НКИ средней степени тяжести, имеющие на момент выписки респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани, случайным образом были разделены на две группы – получающих (n = 15) и не получающих сГК (n = 27). Исходно, через 2 и 9 мес. проводили оценку жалоб, тест с 6-минутной ходьбой (6-МХТ), спирометрию и компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР). Первичной конечной точкой исследования считали полное исчезновение патологических изменений в легких по данным КТВР. Вторичными точками исследования являлись: исчезновение респираторных жалоб, увеличение пройденного расстояния в тесте 6-МХТ, регресс функциональных вентиляционных нарушений по данным спирометрии.

Результаты и обсуждение. В обеих группах к 9-му месяцу исследования отмечалась значимая положительная динамика: регресс респираторных симптомов, улучшение толерантности к физической нагрузке, уменьшение, а в большинстве случаев полное исчезновение остаточных изменений легочной ткани по данным КТВР. Однако в 9% случаев сохранялись респираторные симптомы и остаточные изменения легочной ткани. Значимое улучшение вентиляционной функции легких и толерантности к физической нагрузке к 9-му месяцу наблюдения установлено в группе сГК, при этом нежелательных явлений не выявлено.

Выводы. В исходе острой фазы НКИ средней степени тяжести можно предполагать как спонтанное разрешение респираторных симптомов заболевания и остаточных изменений легочной ткани, так и их эффективное и безопасное купирование вследствие применения сГК.

Ключевые слова: COVID-19, системные глюкокортикоиды, постковидная интерстициальная болезнь легких, организующаяся пневмония, постковидный легочный фиброз

Для цитирования: Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Салухов В.В., Харитонов М.А., Чугунов А.А. Опыт применения системных глюкокортикоидов в период реконвалесценции пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести. *Медицинский совет*. 2023;17(4):70–76. https://doi.org/10.21518/ms2023-076.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with systemic glucocorticoids during recuperation of patients after a new moderately severe coronavirus infection

Yuri V. Rudakov✉, https://orcid.org/0000-0001-7914-6173, rudakov_yura@mail.ru
Alexey B. Bogomolov, https://orcid.org/0000-0002-6110-1097, bg-ab@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
Alexandr A. Chugunov, https://orcid.org/0000-0002-2532-6133, alexandrchugun@yandex.ru
Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

© удаков Ю.В., Богомолов А.Б., Салухов В.В., Харитонов М.А., Чугунов А.А., 2023

Abstract

Introduction. Part of the reconvalescents after new coronavirus infection (NCI), have residual respiratory structural and functional abnormalities.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of low-dose systemic glucocorticoids (SSG) in patients with respiratory symptoms and residual "fibrosis-like" changes in lung tissue after a moderately severe NCI with up to 50% lesion volume.

Materials and methods. Reconvalescents with moderate NKI who had respiratory symptoms and residual fibrosis-like changes in lung tissue at the time of discharge were randomly divided into two groups: those receiving systemic glucocorticoids (n = 15) and those not (n = 27). Complaint assessment, 6-minute walk test (6-MHT), spirometry, and high-resolution computed tomography (HRT) were performed at baseline, 2, and 9 months later. The primary endpoint of the study was complete disappearance of pathological changes in the lungs according to CTVR. Secondary endpoints of the study were: disappearance of respiratory complaints, increase in the distance traveled in 6-MCG test, regression of functional ventilatory disturbances according to spirometry data.

Results and discussion. In both groups by the 9th month of the study there was a significant positive dynamics: respiratory symptoms regressed, tolerance to physical activity improved, residual changes of lung tissue according to CTBPR decreased and in most cases completely disappeared. However, respiratory symptoms and residual changes in lung tissue remained in 9% of cases. Significant improvement of ventilatory lung function and exercise tolerance by the 9th month of follow-up was established in the systemic glucocorticoids group, with no adverse events detected.

Conclusions. In the acute phase of moderate NKI, both spontaneous resolution of respiratory symptoms and residual lung tissue changes and their effective and safe resolution due to the use of systemic glucocorticoids can be assumed.

Keywords: COVID-19, systemic glucocorticoids, post-COVID interstitial lung disease, organizing pneumonia, post-COVID pulmonary fibrosis

For citation: Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Chugunov A.A. Experience of using systemic glucocorticoids during reconvalescence of patients after a new coronavirus infection of moderate severity. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):70–76. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-076.

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

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COronaVIrus Disease 2019, НКИ) вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила ее пандемией[1]. Хотя большинство пациентов выздоравливают от инфекции COVID-19, сообщается, что более 70% выживших в течение 4 мес. после появления первых симптомов имеют множественные остаточные изменения в одном или нескольких органах [1]. Совокупность долгосрочных последствий, вызванных новым коронавирусом SARS-CoV-2, называется постковидным синдромом, или длительным COVID [1, 2].

Легкие являются основным органом-мишенью, который поражается SARS-CoV-2, с высоким риском развития пневмонии [2] и в тяжелых случаях острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Хорошо известным последствием ОРДС является легочный фиброз, что приводит к необратимому нарушению функции дыхания [3, 4]. Уровень заболеваемости постковидным фиброзом легких оценивается в 2–6% случаев после перенесенного среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19. Согласно этой оценке, распространенность постковидного фиброза легких составляет от 10 до 30 пациентов на 10 000 населения, что в 30 раз превышает распространенность идиопатического легочного фиброза [5]. Известно, что термин «фиброз» подразумевает необратимые изменения легочной ткани, однако нет единого мнения о типе фиброзоподобных изменений у пациентов, перенесших COVID-19 [2, 4].

Таким образом, в литературе постковидный фиброз может быть описан как организующаяся пневмония (post-COVID-19 organizing pneumonia) [6–10], как другой вариант интерстициального заболевания легких (post-COVID-19 interstitial lung disease) [11, 12], как просто легочный фиброз [13] либо как фиброзное заболевание легких [14]. Некоторые авторы предлагают новый специальный термин – «постковидная интерстициальная болезнь легких как персистирующее интерстициальное воспаление в период более 6 нед. после перенесенной COVID-19, не связанное с инфекцией, лекарственными или иными экзогенными факторами и системными заболеваниями» [15]. В целом в большинстве случаев под термином «постковидный фиброз» подразумевается наличие любых остаточных фиброзоподобных изменений легочной ткани после перенесенной НКИ [16].

Установлено, что системные глюкокортикоиды (сГК) могут смягчать кратко- и долгосрочные последствия пневмонии, вызванной COVID-19 [17–19], а применение сГК в период реконвалесценции после COVID-19 снижают риск или тяжесть последующего легочного фиброза [20]. Предполагается, что спонтанное разрешение вторичной организующейся пневмонии в течение года после инфицирования COVID-19 наблюдается у 60–80% пациентов, а у остальных 20–40% патологический процесс прогрессирует до необратимого легочного фиброза [8, 10].

Было показано, что преднизолон может замедлять прогрессирование легочного фиброза в моделях идиопатического легочного фиброза у лабораторных животных,

[1] *WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 – 11 March 2020.* Available at: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020.

и данный механизм обусловлен повышением уровня кавеолина-1 (белок клеточной мембраны, оказывающий стабилизирующий эффект) и снижением уровней фактора некроза опухоли альфа, трансформирующего фактора роста бета 1 и фактора роста тромбоцитов, определяемых в биоптатах легких, вероятно, за счет мембраностабилизирующего, противовоспалительного и антифибротического действия [21].

Таким образом, сГК могут улучшить исход постковидного повреждения легких, уменьшая воспаление и фиброзоподобные изменения в них. В подтверждение этой гипотезы серия случаев из трех пациентов после COVID-19 показала, что одномесячный курс лечения преднизолоном привел к значимому клиническому улучшению (снижение потребления кислорода в домашних условиях, улучшение результатов рентгенографии грудной клетки) без серьезных побочных эффектов [13, 22]. Более того, сГК являются общепринятой терапией первой линии организующейся пневмонии, которая, как было показано, является преобладающим состоянием через 6 нед. после выписки у постковидных пациентов с интерстициальным заболеванием легких (у 35 пациентов выявлен КТ-паттерн организующейся пневмонии из 837 выживших – 4,8%) [23]. 30 из этих пациентов получали таблетки преднизолона в среднесуточной дозе 40 мг/сут с постепенной отменой, что привело к статистически значимому улучшению симптомов, функциональных нарушений и рентгенологической картины заболевания.

Известно, что фиброз легких чаще формируется у лиц, перенесших тяжелую и крайне тяжелую форму COVID-19, в определенной части за счет побочного (токсического) воздействия кислородотерапии и искусственной вентиляции легких с развитием постреанимационного синдрома, но может возникать и после перенесенной НКИ средней степени тяжести [1, 8, 10].

Далее мы продемонстрируем собственный опыт применения низких доз сГК у пациентов, имеющих респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани после перенесенной НКИ средней степени тяжести с объемом поражения легких до 50% по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) (КТ-1, КТ-2). Средняя степень тяжести COVID-19 выбрана для того, чтобы исключить влияние на формирование последствий повреждения легочной ткани постреанимационного синдрома [1].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения низких доз сГК у пациентов, имеющих респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани по данным КТВР после перенесенной НКИ средней степени тяжести с объемом поражения легких до 50% (КТ-1, КТ-2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое проспективное когортное рандомизированное открытое исследование по оценке эффективности и безопасности применения низких доз сГК у пациентов, имеющих респираторные симптомы и остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани по данным КТВР после перенесенной НКИ средней степени тяжести с объемом поражения легких до 50% (КТ-1, КТ-2).

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет (n = 338; средний возраст 54 ± 13 лет; 206 мужчин (60,9%) и 132 женщины (39,1%)), находившиеся на стационарном лечении в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА): 1-я клиника (терапии усовершенствования врачей), клиника госпитальной терапии, клиника военно-морской терапии в период с мая по июль 2020 г. и с октября 2020 по февраль 2021 г. с подтвержденной методом ПЦР-теста (полимеразная цепная реакция) НКИ средней степени тяжести с объемом поражения легких до 50% по данным КТВР (КТ-1, КТ-2).

Тем пациентам, у кого на момент выписки сохранялись респираторные симптомы, выполнялась спирометрия и КТВР. Пациенты, имеющие остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани, случайным образом были разделены на две группы: 1) получающие сГК (n = 15); 2) не получающие сГК (n = 27). Получающие сГК (таблетки метилпреднизолона) применяли их 1 мес. в дозе 20 мг/сут с постепенной отменой. Первичной конечной точкой исследования считали полное исчезновение патологических изменений легочной ткани по данным КТВР. Вторичными точками исследования являлись исчезновение респираторных жалоб, изменение пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой (6-МХТ) относительно исходного уровня, изменение величины объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ), индекса Генслера (отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ) относительно исходного уровня по данным спирометрии.

Протокол исследования получил одобрение этического комитета ВМедА, все участники исследования подписывали информированное согласие на прием сГК.

В период приема сГК пациенты ежедневно опрашивались по телефону на предмет переносимости и наличия нежелательных (побочных) эффектов терапии. Затем проводилось амбулаторное обследование в 1-й клинике (терапии усовершенствования врачей) через 2 и 9 мес. наблюдения. Обследование включало следующие параметры: сбор жалоб и анализ респираторных симптомов; тест 6-МХТ; КТВР и спирометрия. КТ груди выполнялось по стандартному протоколу на базе рентгенологического отделения Многопрофильной клиники ВМедА на 128-срезовом компьютерном томографе Ingenuity CT с принадлежностями (производитель «Филипс Медикал Системс (Кливленд), Инк.», США, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 27 апреля 2016 г. №ФСЗ 2011/09948 от 27.04.2016 г.).

Спирометрия проводилась в условиях отделения функциональной диагностики Многопрофильной клиники ВМедА на аппарате MasterScreen с принадлежностями (производитель «КареФьюжн Германия 234 ГмбХ», Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/03254 от 24.08.2010 г.). При регистрации спирометрии фиксировали значения следующих параметров: $ОФВ_1$, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекс Генслера (отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ).

Математическую обработку полученных экспериментальных данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0. Описание количественных данных, распределение которых было отличным от нормального, осуществляли при помощи медианы (Me), первого (Q_1) и третьего (Q_2) квартилей. Номинальные данные представлены в виде относительной частоты ($\hat{p}$) и стандартной ошибки ($\hat{p} \pm s_{\hat{p}}$). Статистически значимыми считали различия между группами при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 338 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу НКИ средней степени тяжести, 32 (10%) имели остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани по данным КТВР, которые были рандомизированы на две группы: получающих и не получающих сГК. Характеристика пациентов, участвующих во 2-м этапе исследования, отображена в *табл. 1*. Группы были репрезентативны по полу, возрасту и индексу массы тела.

Затем было выполнено исходное (на момент выписки) обследование и последующее наблюдение за пациентами методом опроса по телефону в течение месяца, а также контрольные исследования через 2 и 9 мес. после выписки из стационара.

Исходно (на момент выписки) 86% пациентов в группе сГК и 85% в группе сравнения беспокоила общая слабость. При этом одышка и кашель отмечались у 46 и 44% пациентов группы сГК и у 29 и 36% – в группе без сГК соответственно. Значимых различий между группами по динамике респираторных симптомов не выявлено. Через 2 мес. наблюдения наиболее часто отмечалась жалоба пациентов на общую слабость. Данная жалоба в группе сГК отмечалась в 44% и в группе без сГК – в 48% случаев, которая к 9-му месяцу регрессировала до 2 и 11% соответственно. Одышка через 2 мес. после выписки из стационара беспокоила 27% пациентов группы сГК и 26% – группы без сГК, которая к 9-му месяцу наблюдения снизилась до 13 и 7% соответственно. Со 2-го по 9-й месяц наблюдения кашель регрессировал с 11 до 7% случаев в группе сГК и с 21 до 7% – в группе без сГК.

Нежелательных явлений на фоне приема сГК у пациентов не выявлено.

При проведении теста 6-МХТ установлены значимые различия на этапе 9 мес. (*табл. 2*): пройденное расстояние было больше в группе сГК в сравнении с группой без сГК – 537 и 522 м соответственно, $p < 0,05$.

В группе приема сГК выявлен значимый прирост величины ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ к 9-му месяцу наблюдения: с 85 до 99% и с 88 до 102% соответственно (*табл. 3* и *4*). При этом значимых различий по соотношению $ОФВ_1$/ФЖЕЛ не отмечалось. В группе без сГК отмечалась тенденция к приросту величины ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ к 9-му месяцу наблюдения, но без значимых различий в сравнении с точкой измерения в 2 мес.

В обеих группах через 2 и 9 мес. наблюдения отмечалась значимая положительная динамика рентгенологической картины в виде уменьшения площади поражения легочной ткани (уменьшение зон матового стекла и консолидации). Так, в группе сГК через 9 мес. после выписки из стационара сохранялись зоны матового стекла у 3 пациентов и зоны консолидации – у 4, а в группе без сГК матовое стекло выявлено у 1 пациента и консолидация – у 3, что не имело статистически значимых различий между группами.

Таким образом, в сравниваемых группах к 9-му месяцу наблюдения у небольшого количества пациентов (около 9%) сохранялись остаточные постковидные изменения легочной ткани, требующие дальнейшего наблюдения в связи с возможным риском трансформации в прогрессирующий фиброз легких.

Интересно, что увеличение бронхососудистого отношения (косвенный рентгенологический признак расширения стенок бронхов, который может возникать

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Main characteristics of patients included in the study

Показатель	Группа сГК	Группа без сГК
Мужчины/женщины	8/7	14/13
Возраст, лет	54,2 ± 8,5	56,3 ± 7,9
ИМТ, кг/м^2	28,1 ± 4,6	25,9 ± 4,1

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; сГК – системные глюкокортикоиды.

Таблица 2. Результаты теста с 6-минутной ходьбой

Table 2. Results of the test with a 6-minute walk

Сроки, мес.	Пройденное расстояние, м		Р-значение
	Группа сГК	Группа без сГК	
2	510 [480; 535]	513 [513; 545]	>0,05
9	537 [528; 550]	522 [513; 554]	<0,05

Примечание. сГК – системные глюкокортикоиды.

Таблица 3. Величина ФЖЕЛ (Me [Qн;Qв], % от должного)

Table 3. The value of FVC (Me [Ql; Qu],% of due)

Группа	Время проведения анализа, мес.		Р-значение
	2	9	
С сГК	85 [76; 93]	99 [81; 100]	<0,05
Без сГК	92 [86; 102]	96 [93; 114]	>0,05

Примечание. сГК – системные глюкокортикоиды.

Таблица 4. Величина $ОФВ_1$ (Me [Qн;Qв], % от должного)

Table 4. The value of FEV_1 (Me [Ql; Qu],% of due)

Группа	Время проведения анализа, мес.		Р-значение
	2	9	
С сГК	88 [82; 103]	102 [90; 110]	<0,05
Без сГК	86 [84; 106]	96 [93; 114]	>0,05

Примечание. сГК – системные глюкокортикоиды.

в дебюте формирования бронхоэктазов) [4] исходно наблюдалось только у 2 пациентов в группе сГК, затем через 2 мес. исчезло у 1 пациента и сохранялось через 9 мес. наблюдения у другого пациента. В группе без сГК увеличение бронхососудистого отношения появилось у 4 пациентов через 2 мес. после выписки из стационара, которое исчезло через 9 мес. наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что через год у 1–3% пациентов, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, могут развиться стойкие необратимые изменения легочной ткани. При этом 20–30% пациентов со средней степенью тяжести через 3 мес. после острой фазы заболевания имеют респираторные симптомы, функциональные нарушения и структурные изменения легочной ткани, которые в последующем у части пациентов могут спонтанно регрессировать [8, 10]. На сегодняшний день имеются многочисленные сообщения о случаях успешного применения сГК для восстановления паренхимы и функции легких, а также купирования сопутствующей симптоматики у пациентов, перенесших НКИ [18, 19, 23, 24]. Общепризнанного консенсуса об активной или выжидательной тактике ведения пациентов, имеющих остаточные респираторные функциональные и структурные нарушения, нет, особенно у пациентов, перенесших НКИ средней степени тяжести. В связи с этим мы изучили две стратегии ведения таких пациентов: первая – раннее применение низких доз сГК, вторая – тактика наблюдения.

Пациенты, находившиеся на стационарном лечении со средней степенью тяжести COVID-19 и имевшие на момент выписки респираторные симптомы и остаточные изменения легочной ткани по данным КТВР, были рандомизированы случайным образом на две группы: получавших в течение 1 мес. таблетки метилпреднизолона в дозе 20 мг/сут с постепенной отменой и группу без применения сГК. В обеих группах отмечалась отчетливая тенденция к уменьшению доли пациентов с респираторными жалобами в динамике, однако через 9 мес. после выписки из стационара в группе сГК и без сГК у 2 и 11% пациентов сохранялась общая слабость, у 13 и 7% – одышка, у 21 и 7% – кашель соответственно, что не имело статистически значимых различий между группами. Тем не менее через 9 мес. наблюдения толерантность к физической нагрузке, определяемая в тесте 6-МХТ, значимо улучшилась у пациентов, получавших сГК. Пройденное расстояние в группе сГК составило 537 м, а в группе без сГК – 522 м ($p < 0,05$). Таким образом, применение сГК у реконвалесцентов после COVID-19 средней степени тяжести способствовало более быстрому восстановлению физической работоспособности, что согласуется с другими исследованиями [8, 23, 24].

Средняя величина ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ в динамике увеличивалась в обеих группах, однако к 9-му месяцу наблюдения была достоверно выше относительно исходных показателей (точка – 2 мес.) только в группе сГК. При этом соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ значимо не изменялось, что свидетельствовало о возможном наличии у некоторых пациентов в исходной точке измерения скрытых, преимущественно рестриктивных вентиляционных нарушений, которые нормализовались на фоне приема сГК. Положительное влияние сГК на вентиляционные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19, отмечалось и в других исследованиях [20, 22], хотя однозначно можно судить о наличии рестриктивных нарушений только после исследования диффузионной способности легких.

Назначение сГК у пациентов, имеющих КТ-паттерны организующейся пневмонии или неспецифической интерстициальной пневмонии, после перенесенной НКИ считается обоснованным [8, 23, 24]. Однако вопрос применения сГК у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих остаточные фиброзоподобные изменения легочной ткани без характерных вышеперечисленных паттернов по данным КТВР, остается открытым. В связи с этим в нашем исследовании выполнено сравнение динамики рентгенологической картины остаточных фиброзоподобных изменений легочной ткани через 2 и 9 мес. после перенесенного COVID-19 средней степени тяжести у пациентов, получающих и не получающих сГК.

Оценку эффективности сГК проводили по величине площади зон матового стекла и консолидации легочной ткани по данным КТВР как возможного эквивалента продолжающегося воспаления в легочной ткани, а также, учитывая тот факт, что в динамическом наблюдении считается важным формирование характерных фиброзных изменений легочной ткани именно на фоне предшествующих участков матового стекла / консолидаций [1, 4].

В обеих группах к 9-му месяцу наблюдения в сравнении с исходными данными и данными через 2 мес. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения площади поражения легочной ткани (уменьшение зон матового стекла и консолидации) по данным КТВР, что демонстрировало возможность как спонтанного регресса патологических остаточных изменений легочной ткани, так и перспективу применения сГК у реконвалесцентов после COVID-19 средней степени тяжести. При этом у части пациентов (около 9%) через 9 мес. наблюдения сохранялись зоны матового стекла и консолидации без статистически значимых различий между группами.

Транзиторное увеличение бронхососудистого отношения по данным КТВР выявлялось в обеих группах без статистически значимых различий. Вероятно, уменьшение диаметра просвета бронха в динамике при отсутствии структурных изменений в стенке и при разрешении прилежащей инфильтрации иллюстрирует обратимость процесса, а не формирование истинного бронхоэктаза. Нередко у пациентов с коронавирусным повреждением легких в стадии разрешения и даже в острой фазе наблюдается расширение просветов бронхов, которое связано с обезвоздушиванием легочной ткани, что приводит к временному уменьшению ее объема [4–7].

Несомненно, сильной стороной нашего исследования являлось наличие контрольной группы, а слабой – малое количество выборки пациентов, в результате чего мы могли недооценить эффективность применения сГК и истинную распространенность поствоспалительных

изменений легочной ткани у пациентов, перенесших COVID-19 средней степени тяжести.

Тем не менее даже при таких результатах исследования, учитывая постоянно растущее число случаев заболевания во всем мире, вероятно, существует большая группа пациентов, подверженных риску развития последствий НКИ и которым явно будет полезна своевременная терапия сГК для предотвращения долгосрочных необратимых легочных заболеваний. Эти предварительные данные должны послужить основой для дальнейшего изучения как естественного течения COVID-19 и постковидного периода, так и потенциального лечения пациентов с персистирующим воспалительным интерстициальным заболеванием легких после инфекции SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при сохранении респираторных симптомов, наличии функциональных нарушений и остаточных изменений легочной ткани по данным КТВР в исходе острой фазы COVID-19 средней степени тяжести можно предполагать как их спонтанное разрешение, так и постепенное развитие легочного фиброза без адекватной терапии. Поэтому в этой группе пациентов необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности и безопасности применения сГК.

Поступила / Received 08.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2023
Принята в печать / Accepted 27.02.2023

Список литературы / References

1. Ruggiero V., Aquino R.P., Del Gaudio P., Campiglia P., Russo P. Post-COVID Syndrome: The Research Progress in the Treatment of Pulmonary *sequelae* after COVID-19 Infection. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1135. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061135.
2. Yan Z., Yang M., Lai C.L. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines.* 2021;9(8):966. https://doi.org/10.3390/biomedicines9080966.
3. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2021;(16):60–77. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.
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):60–77. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.
4. Michalski J.E., Kurche J.S., Schwartz D.A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? *Transl Res.* 2022;241:13–24. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.09.001.
5. Bazdyrev E., Rusina P., Panova M., Novikov F., Grishagin I., Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(8):807. https://doi.org/10.3390/ph14080807.
6. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties. *Radiology.* 2021;299(1):E216–E218. https://doi.org/10.1148/radiol.2021204482.
7. Винокуров А.С., Юдин А.Л. Необратимые изменения легких в исходе повреждения при COVID-19 – размышления на тему и примеры лучевых изображений. *Архивъ внутренней медицины.* 2022;12(5):370–379. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379.
Vinokurov A.S., Yudin A.L. Irreversible Lung Transformation Resulting from Damage In COVID-19 – Discourses and Examples of CT Images. *Russian Archives of Internal Medicine.* 2022;12(5):370–379. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379.
8. Vadász I., Husain-Syed F., Dorfmüller P., Roller F.C., Tello K., Hecker M. et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax.* 2021;76(2):201–204. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216088.
9. Bieksiene K., Zaveckiene J., Malakauskas K., Vaguliene N., Zemaitis M., Miliauskas S. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(3):283. https://doi.org/10.3390/medicina57030283.
10. Bazdyrev E., Panova M., Zherebtsova V., Burdenkova A., Grishagin I., Novikov F., Nebolsin V. The Hidden Pandemic of COVID-19-Induced Organizing Pneumonia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12):1574. https://doi.org/10.3390/ph15121574.
11. Cottin V., Lafitte C., Sénéchal A., Traclet J. Interstitial Lung Disease after COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(10):1314–1315. https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2466IM.
12. Udwadia Z.F., Pokhariyal P.K., Tripathi A.K.R., Kohli A. Fibrotic interstitial lung disease occurring as sequelae of COVID-19 pneumonia despite concomitant steroids. *Lung India.* 2021;38(Suppl.):S61–S63. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_533_20.
13. Rai D.K., Kumar S., Sahay N. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: A case series and review of literature. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(5):2028–2031. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2126_20.
14. Lei P., Fan B., Mao J., Wei J., Wang P. The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: Running title: The CT progression of COVID-19 pneumonia. *J Infect.* 2020;80(6):e30–e31. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.020.
15. Аверьянов А.В. (ред.). *Трудные для диагностики редкие диффузные заболевания легких*. М.: Практическая медицина; 2022. 444 с.
Averyanov A.V. (ed.). *Difficult to Diagnose Rare Diffuse Lung Disease.* London: Academic Press; 2019. 430 p.
16. Fu Z., Tang N., Chen Y., Ma L., Wei Y., Lu Y. et al. CT features of COVID-19 patients with two consecutive negative RT-PCR tests after treatment. *Sci Rep.* 2020;10(1):11548. https://doi.org/10.1038/s41598-020-68509-x.
17. Wilkinson E. RECOVERY trial: the UK COVID-19 study resetting expectations for clinical trials. *BMJ.* 2020;369:m1626. https://doi.org/10.1136/bmj.m1626.
18. Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Лахин Р.Е. и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии. *Медицинский совет.* 2021;(12):162–172. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172.
Salukhov V.V., Kryukov E.V., Chugunov A.A., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Lakhin R.E. et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(12):162–172. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172.
19. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский альянс.* 2021;9(1):43–51. https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51.
Chugunov A.A., Salukhov V.V., Dantseva O.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Bolekhan A.V, Arzhavkina L.G. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronaviral infection. *Medical Alliance.* 2021;9(1):43–51. (In Russ.) https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51.
20. Lechowicz K., Drożdżal S., Machaj F., Rosik J., Szostak B., Zegan-Barańska M. et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med.* 2020;9(6):1917. https://doi.org/10.3390/jcm9061917.
21. Yu W., Guo F., Song X. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models. *Pharm Biol.* 2017;55(1):450–455. https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1247879.
22. Lam E., Sayedy N., Anjum F., Akella J., Iqbal J. Corticosteroid Therapy in Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. In: *TP47. TP047 COVID and ARDS Case Reports.* New York: American Thoracic Society; 2021, p. A2429. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A2429.
23. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(5):799–806. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
24. Dhooria S., Chaudhary S., Sehgal I.S., Agarwal R., Arora S., Garg M. et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). *Eur Respir J.* 2022;59(2):2102930. 10.1183/13993003.02930-2021.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 5864-3853; rudakov_yura@mail.ru
Богомолов Алексей Борисович, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4175-2774; bg-ab@mail.ru
Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru
Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru
Чугунов Александр Алексеевич, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 3839-7619; alexandrchugun@yandex.ru

Information about the authors:

Yuri V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; rudakov_yura@mail.ru
Aleksey B. Bogomolov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; bg-ab@mail.ru
Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, 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 of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; micjul11@yandex.ru
Alexander A. Chugunov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; alexandrchugun@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-016

Оригинальная статья / Original article

Анализ подходов к лечению и эффективность применения программы поддержки принятия решений в поликлинической практике в период ковид-пандемии

Р.А. Бонцевич[1,2]✉, bontsevich@bsu.edu.ru, **В.К. Котлярова**[1], **О.А. Букач**[1], **А.В. Губарев**[1], **Д.Г. Дубоносова**[1,3], **И.Г. Ростовцева**[1,3]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

[2] Медицинский центр «Азбука здоровья»; 308024, Россия, Белгород, ул. Щорса, д. 37А

[3] Городская поликлиника города Белгорода; 308600, Россия, Белгород, Белгородский проспект, д. 99

Резюме

Введение. Вопросы рационального лечения новой коронавирусной инфекции (НКИ), соответствия врачебных назначений клиническим рекомендациям с начала пандемии являются крайне актуальными. Особо важной представляется проблема избыточного назначения антимикробных препаратов.

Цель. Провести анализ назначений лекарственных средств (ЛС) и оценить результаты внедрения программы поддержки принятия врачебных решений (ППРР) среди врачей-терапевтов и врачей общей практики амбулаторного звена г. Белгорода при лечении НКИ.

Материалы и методы. Изучались схемы терапии пациентов амбулаторного звена с подтвержденной или вероятной инфекцией COVID-19. Исследование проведено в два этапа: до и после внедрения ППРР. В основной группе (ОГ, отделения поликлиники г. Белгорода с внедренной ППРР) проанализировано 95 эпизодов лечения до внедрения ППРР и 94 – после. В контрольной группе (КГ, без внедрения ППРР) – по 48 эпизодов на 1-м и 2-м этапе. Оценены назначения основных групп ЛС, их соответствие рекомендациям, оценено влияние внедрения ППРР на применяемые схемы терапии. Статистический анализ проводился с использованием четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера.

Результаты. Проанализировано 285 схем терапии НКИ. В ходе исследования определена структура назначений ЛС. Установлено, что на фоне внедрения ППРР специалисты ОГ статистически значимо уменьшили необоснованное назначение антибактериальных препаратов (с 24,2 до 6,4%, $p < 0,001$; в КГ – $p > 0,05$; $p_{(ОГ-КГ)} < 0,001$), реже назначали антикоагулянты ($p_{(ОГ-КГ)} > 0,05$); значимо реже – системные глюкокортикоиды ($p_{(ОГ-КГ)} < 0,001$), группу муколитических, бронхолитических и противокашлевых ЛС ($p_{(ОГ-КГ)} < 0,01$), витамины ($p_{(ОГ-КГ)} < 0,001$); значимо чаще ($p_{(ОГ-КГ)} < 0,05$) – местные антисептики и группу прочих ЛС. Не выявлено значимых различий ($p_{(ОГ-КГ)} > 0,05$) на 2-м этапе исследования в применении противовирусных, иммуномодулирующих, нестероидных противовоспалительных средств.

Заключение. В ходе исследования была определена структура назначений и выявлен ряд нерациональных терапевтических предпочтений среди врачей амбулаторного звена, касающихся лечения НКИ. Мы предполагаем, что дальнейшие врачебные образовательные мероприятия, совершенствование и рациональное использование ППРР помогут улучшить качество ведения пациентов с НКИ.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, программа поддержки принятия врачебных решений, рациональная антибиотикотерапия, лечение COVID-19, временные методические рекомендации

Для цитирования: Бонцевич Р.А., Котлярова В.К., Букач О.А., Губарев А.В., Дубоносова Д.Г., Ростовцева И.Г. Анализ подходов к лечению и эффективность применения программы поддержки принятия решений в поликлинической практике в период ковид-пандемии. *Медицинский совет*. 2023;17(4):77–85. https://doi.org/10.21518/ms2023-016.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of treatment approaches and the efficiency of application of a decision support program in polyclinic practice during the COVID-pandemic period

Roman A. Bontsevich[1,2]✉, bontsevich@bsu.edu.ru, **Victoria K. Kotlyarova**[1], **Artem V. Gubarev**[1], **Olesya A. Bukach**[1], **Diana G. Dubonosova**[1,3], **Irina G. Rostovceva**[1,3]

[1] Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

[2] Medical Center "Azbuka Zdorovya", 37A, Shchors St., Belgorod, 308024, Russia

[3] Belgorod City Polyclinic; 99, Belgorodsky Ave., Belgorod, 308600, Russia

© Бонцевич Р.А., Котлярова В.К., Букач О.А., Губарев А.В., Дубоносова Д.Г., Ростовцева И.Г., 2023

Abstract

Introduction. The issues of rational treatment of a new coronavirus infection (NCI), compliance of medical prescriptions with current clinical recommendations have been extremely relevant since the beginning of the pandemic. Of particular importance is the problem of overprescribing antimicrobials.

Aim. To analyze the prescriptions of medicines and evaluate the results of the implementation of the medical decision support system (MDSS) among general practitioners and general practitioners of the Belgorod outpatient department in the treatment of NCI

Materials and methods. Treatment regimens for outpatient patients with confirmed or probable COVID-19 infection were studied. The study was carried out in two stages: before and after the implementation of the MDSS: in the main group (MG, departments of the Belgorod polyclinic with the implemented MDSS), 95 episodes of treatment were analyzed before the implementation of the MDSS and 94 after. In the control group (CG, without the introduction of MDSS) – 48 episodes at the 1st and 2nd stages. The prescriptions of the main groups of drugs, their compliance with the recommendations were assessed, the impact of the introduction of MDSS on the applied therapy regimens was assessed. Statistical analysis was performed using four-field and multi-field contingency tables using Pearson's χ^2 test, Fisher's exact test.

Results. The 285 NCI therapy regimens were analyzed. In the course of the study, the structure of drug prescriptions was determined. It was found that against the background of the implementation of the MDSS, the specialists of the MG statistically significantly reduced the unreasonable prescription of antibacterial drugs (from 24.2 to 6.4%, $p < 0.001$; in the CG, $p > 0.05$; $p_{(MG-CG)} < 0.001$), less frequently prescribed anticoagulants ($p_{(MG-CG)} > 0.05$); significantly less often – systemic glucocorticosteroids ($p_{(MG-CG)} < 0.001$), the group of mucolitic, bronchodilator and antitussive drugs ($p_{(MG-CG)} < 0.01$), vitamins ($p_{(MG-CG)} < 0.001$); significantly more often ($p_{(MG-CG)} < 0.05$) – local antiseptics and the group of the other drugs . There were no significant differences ($p_{(MG-CG)} > 0.05$) at the second stage of the study in the use of antiviral, immunomodulatory, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Conclusion. Insufficient adherence of medical specialists to recommendations for the treatment of NCI has been established, a number of irrational therapeutic preferences have been identified. We believe that the follow-up medical educational activities, improvement and rational use of MDSS will help improve the quality of management of patients with NCI.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, decision support system, rational antibiotic therapy, COVID-19 treatment, interim guidelines

For citation: Bontsevich R.A., Kotlyarova V.K., Bukach O.A., Gubarev A.V., Dubonosova D.G., Rostovceva I.G. Analysis of treatment approaches and the efficiency of application of a decision support program in polyclinic practice during the COVID-pandemic period. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):77–85. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-016.

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

ВВЕДЕНИЕ

31 декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые заявила о вспышке пневмонии неизвестной этиологии в китайском городе Ухань. Уже через месяц число заболевших значительно выросло, поэтому ВОЗ объявила вспышку заболевания чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. А уже 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов дал название возбудителю – SARS-CoV-2. Так началась пандемия COVID-19 (новая коронавирусная инфекция – НКИ), унесшая жизни миллионов человек [1, 2].

Распространение НКИ привело к постановке целого ряда важнейших задач перед специалистами здравоохранения и медицинским научным сообществом. Требовалось в короткие сроки изучить клинические и эпидемиологические особенности заболевания, разработать новые средства его профилактики и лечения, уметь быстро диагностировать и оказывать помощь пациентам. На сегодняшний день НКИ распространена повсеместно, а отсутствие единого метода лечения побуждает исследователей и врачей к усовершенствованию лечебных тактик и разработке клинических рекомендаций [3, 4]. Поэтому важно, чтобы специалисты первичного звена здравоохранения были знакомы с современными подходами к лечению COVID-19, а также применяли свои знания в практической деятельности. Для достижения этих целей разрабатываются и внедряются в использование программы поддержки принятия врачебных решений (ППРП). Базируясь на современных рекомендациях, ППРП путем унификации действий предназначены улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, ряд из них направлен на устранение необоснованных назначений лекарственных средств (ЛС) [5–9].

Цель исследования – провести анализ назначений ЛС и оценить результаты внедрения ППРП среди врачей-терапевтов и врачей общей практики амбулаторного звена г. Белгорода при лечении НКИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данного исследования был проведен анализ схем терапии пациентов с симптомами острого респираторного заболевания, с ПЦР-уточненным (ПЦР – полимеразная цепная реакция) (U07.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) и ПЦР-неуточненным (U07.2) диагнозом НКИ, которые обратились за амбулаторной помощью в поликлинические отделения №2, 7 и 8 объединенной поликлиники г. Белгорода в период с августа по ноябрь 2021 г. В ряде случаев пациенты проходили лечение по другим нозологическим единицам, допускающим высокую вероятность

инфекции COVID-19, учитывая период пандемии (острая респираторная вирусная инфекция, острый трахеит, острый бронхит, пневмония). Пациенты с подтвержденным диагнозом НКИ были зарегистрированы в COVID-реестре лечебно-профилактического учреждения. Все пациенты имели нетяжелое течение заболевания и не подлежали госпитализации.

В конце сентября 2021 г. в отделениях №2 и 8 была внедрена ППМР (основная группа исследования – ОГ), отделение №7 не использовало ППМР (являлось контрольной группой сравнения – КГ). Данный продукт был разработан Р.А. Бонцевичем и др. в 2021 г. на основании временных методических рекомендаций (ВМР) Минздрава России по COVID-19 версий 9–11 [5; 10, с. 39–61] и зарегистрирован в ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности» в феврале 2021 г. [11]. Программа обеспечивала врача базовыми рекомендациями (включая рекомендации по назначению или неназначению антимикробных препаратов (АМП), антикоагулянтов, системных и ингаляционных гормонов), которые с учетом положений ВМР формулировал алгоритм на основе введенных параметров состояния пациента.

В каждой группе все случаи лечения были разделены временным критерием на две подгруппы: до периода внедрения ППМР (подгруппа «До») и после внедрения ППМР (подгруппа «После»).

Были учтены и проанализированы следующие группы ЛС: противовирусные, иммуномодулирующие, антибактериальные средства, антикоагулянты и антиагреганты, муколитики, противокашлевые и бронхолитические ЛС, местные антисептические ЛС, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикоиды, витамины, прочие ЛС.

Внесение информации и анализ данных произведены при помощи программ Microsoft Excel 2019, GraphPad Prism 9 и IBM SPSS Statistics 23. Также в расчетах применялись онлайн-калькуляторы статистических ресурсов[1]. Для сравнения относительных и абсолютных показателей проводился анализ четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, с помощью которого оценивалась статистическая значимость их различий (фиксировалась при уровне двустороннего $p < 0,05$). В случаях, когда оценивались малые количества наблюдений ($n < 5$), рассчитывался точный критерий Фишера либо (при $n = 5–9$) χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследовании было проанализировано 285 амбулаторных эпизодов терапии пациентов с подтвержденным или вероятным COVID-19. Группы были представлены пациентами в возрасте от 18 до 82 лет, из которых 35,1% составили мужчины (100 случаев) и 64,9% – женщины (185 случаев). Характеристика отдельных групп исследования приведена в *табл. 1*.

Таблица 1. Характеристика групп исследования
Table 1. Characteristics of the study groups

Группа	1-й этап (август – сентябрь 2021 г.)			2-й этап (октябрь – ноябрь 2021 г.)		
	n	Доля мужчин, n, %	Возраст пациентов, min – max (μ), лет	n	Доля мужчин, n, %	Возраст пациентов, min – max (μ), лет
Основная	95	32 (33,7%)	18–80 (41,5)	94	36 (38,3%)	19–82 (45,0)
Контрольная	48	18 (37,5%)	19–72 (42,4)	48	14 (29,2%)	19–71 (42,3)

На 1-м этапе исследования, с августа по сентябрь 2021 г., до внедрения ППМР общее число проанализированных назначений составило 143 эпизода лечения, из которых ОГ принадлежит 95 случаев, КГ – 48.

Второй этап исследования включал анализ данных на фоне внедрения ППМР в ОГ в октябре – ноябре 2021 г. В КГ и ОГ проанализировано 48 и 94 тактики лечения соответственно.

Основными группами ЛС на 1-м этапе исследования стали:

- противовирусные ЛС (ОГ – 84%; КГ – 93,8%; $\chi^2 = 2,637$; $p > 0,05$);
- иммуномодулирующие ЛС (ОГ – 58,9%; КГ – 85,4%; $\chi^2 = 10,239$; $p < 0,01$);
- витамины (ОГ – 52,6%; КГ – 81,3%; $\chi^2 = 11,11$; $p < 0,001$);
- местные антисептические ЛС (ОГ – 80%; КГ – 68,7%; $\chi^2 = 2,23$; $p > 0,05$);
- НПВС (ОГ – 75,8%; КГ – 68,8%; $\chi^2 = 0,81$; $p > 0,05$);
- прочие ЛС (ОГ – 80%; КГ – 39,6%; $\chi^2 = 23,36$; $p < 0,001$);
- муколитики, противокашлевые и бронхолитические ЛС (ОГ – 37,9%; КГ – 62,5%; $\chi^2 = 7,77$; $p < 0,01$);
- антибактериальные ЛС (ОГ – 24,2%; КГ – 45,8%; $\chi^2 = 6,91$; $p < 0,01$).

Наиболее редко использовались ЛС таких групп, как:

- антикоагулянты и антиагреганты (ОГ – 2,1%; КГ – 4,2%; $F = 0,602$; $p > 0,05$);
- глюкокортикоиды (ОГ – 0%; КГ – 10,4%; $F = 0,004$; $p < 0,01$).

Результаты 1-го этапа исследования представлены в *табл. 2*.

Согласно ВМР версии 11, которые были актуальны на период исследования, для этиотропного лечения COVID-19 следовало использовать такие препараты, как фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, интерферон α, иммуноглобулин человека против COVID-19 [10, с. 39–61].

Фавипиравир, ремдесивир и умифеновир при анализе данных были отнесены в группу противовирусных ЛС, в которую авторы также отнесли препараты, соответствующие противовирусным по анатомо-терапевтическо-химической классификации и рубрике «фармакологическая группа» инструкции ЛС: имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, энисамия йодид, осельтамивира фосфат. В нашем исследовании врачи в большинстве случаев отдавали предпочтение умифеновиру (ОГ – 71,3%;

[1] Анализ четырехпольных таблиц сопряженности (сравнение процентных долей в двух группах) (онлайн-калькулятор). Режим доступа: https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html; Fisher exact probability calculator. Available at: https://www.medcalc.org/calc/fisher.php; Калькулятор Хи-квадрат, критерия Фишера, отношения рисков. Режим доступа: https://molbiol.kirov.ru/utilites/multitool/.

Таблица 2. Общая структура назначений лекарственных средств в обеих группах на первом этапе исследования
Table 2. The general structure of drug prescription in both groups at the first stage of the study

Препараты	Случаи назначения группы лекарственных средств, % от количества эпизодов лечения			Количество назначений группы лекарственных средств на один эпизод лечения		
	Основная группа	Контрольная группа	χ^2 Пирсона либо точный критерий Фишера (F), p	Основная группа	Контрольная группа	χ^2 Пирсона либо точный критерий Фишера (F), p
Противовирусные	84	93,8	$\chi^2 = 2,64$; $p > 0,05$	0,84	0,96	$\chi^2 = 4,49$; $p > 0,05$
Иммуномодулирующие	58,9	85,4	$\chi^2 = 10,24$; $p < 0,01$	0,6	0,87	$\chi^2 = 12,14$; $p < 0,01$
Местные антисептические	80	68,7	$\chi^2 = 2,23$; $p > 0,05$	1,44	0,89	$\chi^2 = 15,47$; $p < 0,01$
Антибактериальные	24,2	45,8	$\chi^2 = 6,91$; $p < 0,01$	0,24	0,46	$\chi^2 = 6,91$; $p < 0,01$
Муколитики, противокашлевые и бронхолитические	37,9	62,5	$\chi^2 = 7,77$; $p < 0,01$	0,54	0,96	$\chi^2 = 9,2$; $p < 0,01$
Нестероидные противовоспалительные средства	75,8	68,8	$\chi^2 = 0,81$; $p > 0,05$	0,77	0,69	$\chi^2 = 1,26$; $p > 0,05$
Глюкокортикоиды	0	10,4	$F = 0,004$; $p < 0,01$	0	0,1	$F = 0,004$; $p < 0,01$
Антикоагулянты и антиагреганты	2,1	4,2	$F = 0,602$; $p > 0,05$	0,02	0,04	$F = 0,602$; $p > 0,05$
Витамины	52,6	81,3	$\chi^2 = 11,11$; $p < 0,001$	0,55	1,77	$\chi^2 = 100,9$; $p < 0,001$
Прочие лекарственныхе средства	80	39,6	$\chi^2 = 23,36$; $p < 0,001$	1,1	0,60	$\chi^2 = 22,31$; $p < 0,001$

КГ – 65,2%; $\chi^2 = 0,5$; $p > 0,05$), входящему в методические рекомендации, реже – имидазолилэтанамиду пентандиовой кислоты (ОГ – 27,5%; КГ – 10,9%; $\chi^2 = 3,86$; $p < 0,05$), осельтамивира фосфату (ОГ – 0%; КГ – 19,6%; $F = 0,00007$; $p < 0,001$), энисамия йодиду (ОГ – 1,3%; КГ – 4,3%; $F = 0,55$; $p > 0,05$), которые не входят в рекомендованный перечень препаратов для этиологического лечения НКИ. Также можно отметить, что фавипиравир и ремдесивир на 1-м этапе исследования в назначениях не встречались [10, с. 39–61; 12, с. 38–58].

После внедрения ППМР в ОГ отмечено статистически значимое снижение случаев назначений противовирусных препаратов – с 84 до 71,3% ($\chi^2 = 4,57$; $p < 0,05$). Однако необходимо выделить качественные изменения внутри группы: увеличение эпизодов назначений умифеновира с 71,3 до 80,6% ($\chi^2 = 0,13$; $p > 0,05$) и фавипиравира с 0 до 7,5% ($F = 0,03$; $p < 0,05$), а также снижение количества назначений препаратов, не входящих в перечень ВМР по COVID-19, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты с 27,5 до 11,9% ($\chi^2 = 7,59$; $p < 0,05$) и энисамия йодида с 1,3 до 0% ($\chi^2 = 0,99$; $p > 0,05$).

В КГ статистически незначимо изменилось количество эпизодов назначений противовирусных препаратов – с 93,8 до 79,2% ($\chi^2 = 3,203$; $F = 0,07$, $p > 0,05$), наряду с этим, как и в ОГ, наблюдается тенденция к выбору рекомендованных ВМР препаратов:

- умифеновир – с 65,2 до 81,6% ($\chi^2 = 0,045$; $p > 0,05$);
- фавипиравир – с 0 до 2,6% ($\chi^2 = 2,03$; $p > 0,05$);
- осельтамивира фосфат – с 19,6 до 13,2% ($\chi^2 = 1,34$; $p > 0,05$);
- имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – с 10,9 до 0% ($F = 0,028$; $p < 0,05$);
- энисамия йодид – с 4,3 до 2,6% ($\chi^2 = 0,34$; $p > 0,05$).

В обеих группах снижение удельного веса противовирусных ЛС авторы могут связать с присутствием в схемах терапии препаратов интерферона, входящих в ВМР, отнесенных в исследовании к группе иммуномодулирующих ЛС и применяемых в ряде случаев при легком течении без иных этиотропных ЛС [13].

Иммуномодулирующие ЛС назначались специалистами на 1-м этапе исследования в 58,9% случаев в ОГ и в 89,4% в КГ ($\chi^2 = 10,24$; $p < 0,01$). К этой группе были отнесены такие фармакологические препараты, как:

- интерферон α-2b человеческий рекомбинантный;
- меглюмина акридонацетат;
- тилорон;
- азоксимера бромид;
- лизаты бактерий.

В КГ и ОГ чаще всего был использован интерферон α (ОГ – 94,7%; КГ – 85,7%; $F = 0,163$; $p > 0,05$), в свою очередь, среди перечисленных это единственный препарат, который рекомендован для лечения НКИ. Статистически значимых изменений в частоте применения препаратов данной группы после внедрения ППМР не было выявлено ($p_{(ОГ-КГ)} > 0,05$): изменение в ОГ с 58,9 до 67% ($\chi^2 = 1,32$; $p > 0,05$), в КГ – с 85,4 до 77,1% ($\chi^2 = 1,09$; $p > 0,05$).

Антибактериальные ЛС (АМП) неактивны в отношении SARS-CoV-2 – вирусной инфекции, в связи с этим их использование может быть расценено как нерациональное, за исключением наличия убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции: повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз более 12 × 10^9/л (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% [10, с. 39–61]. Несоблюдение принципов рационального применения АМП способствует росту устойчивости микроорганизмов к ЛС, что является глобальной проблемой для мирового сообщества [14].

По результатам 1-го этапа исследования АМП назначались в 24,2% (ОГ) и 45,8% (КГ) случаев (χ^2 = 6,91; p < 0,01). Авторы связывают данные различия с вероятным влиянием проводимых ранее (в 2020 г.) образовательных программ по рациональной антимикробной терапии в отделениях поликлиники №2 и 8 (Т.М. Шагиева, Р.А. Бонцевич). Наибольшее предпочтение отдавалось следующим препаратам:

- амоксициллин + клавулановая кислота (ОГ – 56,5%; КГ – 77,3%; χ^2 = 1,35; p > 0,05);
- азитромицин (ОГ – 30,4%; КГ – 13,6%; F = 0,284; p > 0,05).

Также были использованы такие препараты, как:

- левофлоксацин (ОГ – 4,4%; КГ – 0%; F = 1; p > 0,05);
- цефиксим (ОГ – 4,4%, КГ– 0%; F = 1; p > 0,05);
- цефтриаксон (ОГ – 4,4%; КГ – 9,1%; F = 0,608; p > 0,05).

Весьма показательные результаты получены при анализе частоты назначений АМП после внедрения ППРР. В ОГ даже при исходном достаточно низком уровне статистически значимо снизились случаи назначения АМП – с 24,2 до 6,4% (χ^2 = 11,56; p < 0,001). Различия с КГ стали еще более значимыми (χ^2 = 15,63; p < 0,001). Внутри группы произошло перераспределение ЛС: по сравнению с 1-м этапом увеличилось количество назначений азитромицина – с 30,4 до 50% (F = 0,38; p > 0,05) и левофлоксацина – с 4,4 до 16,7% (F = 0,37; p > 0,05), количество других препаратов уменьшилось: амоксициллин + клавулановая кислота – с 56,5 до 33,3% (F = 0,39; p > 0,05), цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтриаксон) больше не назначались (F = 1; p > 0,05). В КГ статистически значимых изменений в назначении АМП не было выявлено, хотя и было отмечено снижение частоты назначений АМП с 45,8 до 33,3% (χ^2 = 1,57; p > 0,05).

Один из механизмов патогенетического воздействия на организм вируса НКИ заключается в неконтролируемой активации эндогенных иммуномодуляторов, приводящих к развитию системной воспалительной реакции, или цитокинового шторма, что, в свою очередь, определяет тяжелое течение заболевания [15]. Гипериммунная реакция является точкой приложения иммуносупрессивных препаратов – генноинженерных биологических препаратов и (или) глюкокортикоидов. В нашем исследовании назначений на уровне амбулаторно-поликлинического звена использовались только глюкокортикоиды. До внедрения ППРР в ОГ глюкокортикоиды не назначались, в КГ частота применения составила 10,4% (F = 0,004; p < 0,01), из которых чаще применялся дексаметазон (80%) и реже будесонид – 20%. Действующие на данный период ВМР гласят, что для патогенетического воздействия при легкой форме инфекции не рекомендуется использовать глюкокортикоиды для внутривенного и перорального применения, при этом возможно применение ингаляционных форм глюкокортикоидов в качестве дополнительной терапии [10, с. 39–61; 12, с. 38–58; 16, с. 6–63; 17].

После внедрения ППРР значительного увеличения случаев применения глюкокортикоидов не обнаружено при значимых различиях между ОГ и КГ (3,2 и 23%, $p_{(ОГ-КГ)}$ < 0,001): в ОГ установлено изменение частоты назначений с 0 до 3,2% (F = 0,12; p > 0,05), среди которых применялись только ингаляционные формы глюкокортикоидов (будесонид – 100%); в КГ – с 10,4 до 23% (χ^2 = 1,87; p > 0,05), а также произошли качественные изменения внутри группы: дексаметазон стал применяться реже – с 80 до 46,2% (F = 0,31; p > 0,05), а будесонид – чаще: с 20 до 53,8% (F = 0,31; p > 0,05). Таким образом, в КГ значимо чаще были использованы системные глюкокортикоиды (в 6 раз в сравнении с их отсутствием в ОГ, F = 0,001; p < 0,01), что необоснованно в амбулаторной практике при нетяжелой форме НКИ.

Применение прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, апиксабан или дабигатрана этексилат), низкомолекулярного гепарина рекомендовано для пациентов со среднетяжелой формой НКИ и высоким риском тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии [10, с. 39–61]. Специалисты ОГ прописывали антикоагулянты на 1-м этапе в 2,1% случаев, на 2-м этапе увеличилось количество назначений до 9,6% (статистическая значимость в пограничном диапазоне в зависимости от применяемой статистики: F = 0,023, p < 0,05; χ^2 = 3,54, p > 0,05). В КГ произошло увеличение в случаях назначений с 4,2% на 1-м этапе до 18,8% на 2-м (F = 0,05, p > 0,05; χ^2 = 3,69, p > 0,05). Между ОГ и КГ выявленные различия не были значимыми (F = 0,602, p > 0,05 – 1-й этап; χ^2 = 1,66, p > 0,05 – 2-й).

Остальные группы ЛС для обсуждения можно отнести к симптоматическому лечению COVID-19. К ним относятся НПВС, муколитические, противокашлевые и бронхолитические ЛС, местные антисептические и прочие ЛС.

НПВС применялись специалистами амбулаторного звена до внедрения ППРР достаточно часто: в 75,8% случаев в ОГ и в 68,8% в КГ (χ^2 = 0,81, p > 0,05). Из жаропонижающих ЛС преимущественно назначался парацетамол (ОГ – 53,4%; КГ – 78,8%; χ^2 = 6,16, p < 0,05). Назначение других НПВС при НКИ распределилось следующим образом:

- ибупрофен + парацетамол (ОГ – 37%; КГ – 13,8%; χ^2 = 11,79, p < 0,001);
- метамизол натрия (ОГ – 6,8%; КГ – 18,2%; F = 0,09, p > 0,05);
- ибупрофен (ОГ – 1,4%; КГ – 0%; F = 1, p > 0,05);
- нимесулид (ОГ – 1,4%; КГ – 0%; F = 1, p > 0,05).

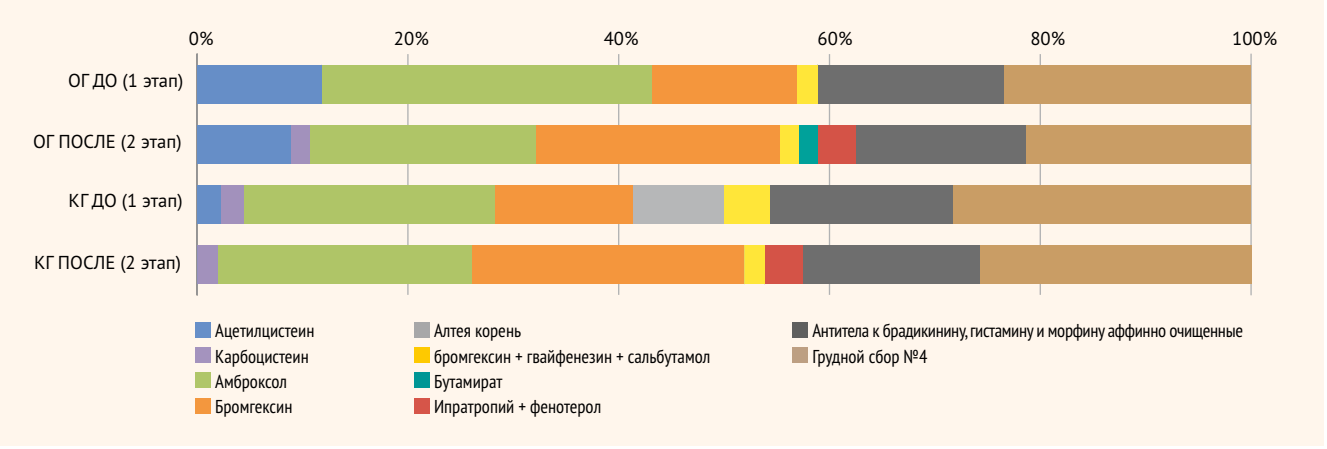
После анализа данных 2-го этапа достоверных изменений среди назначений ЛС данной группы выявлено не было (ОГ – 66%, χ^2 = 2,21, p > 0,05; КГ – 60,4%, χ^2 = 0,73, p > 0,05; $p_{(ОГ-КГ)}$ > 0,05).

Для комплексной терапии симптомов бронхита при НКИ респонденты прописывали муколитические, противокашлевые и бронхолитические ЛС в ОГ и КГ в 37,9 и 62,5% случаев соответственно (χ^2 = 7,768, p < 0,05). В ОГ по данным 1-го этапа наиболее часто назначался амброксол (31,5%), в КГ – грудной сбор №4 (28,3%), при этом грудной сбор в 100% случаев назначался совместно с любым другим препаратом исследуемой группы.

На 2-м этапе исследования ЛС данной группы врачи назначали чаще – в 44,7% случаев в ОГ и в 70,8% в КГ (χ^2 = 8,736, p < 0,05). Статистически значимых структурных изменений в назначениях врачей-специалистов не было

Рисунок 1. Доля назначения препаратов из категории муколитических, противокашлевых и бронхолитических лекарственных средств в исследуемых группах, %

Figure 1. A share of prescribed drugs from the mucolytic, antitussive and bronchodilator category in the study groups, %



ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; ДО – до периода внедрения программы поддержки принятия врачебных решений; ПОСЛЕ – после периода внедрения программы поддержки принятия врачебных решений.

выявлено, общая частота назначений данных ЛС в ОГ возросла с 37,9 до 44,7% (χ^2 = 0,898; p > 0,05), в КГ – с 62,5 до 70,8% (χ^2 = 0,75; p > 0,05). Структура назначений препаратов в обеих группах представлена на *рис. 1*.

Местные антисептические препараты встречались в назначениях специалистов на 1-м этапе исследования достаточно часто: ОГ – 80%, КГ – 68,8% (χ^2 = 2,23, p > 0,05). При развитии таких симптомов, как першение и боль в горле, согласно ВМР, вполне оправданно применение солевых растворов или растворов с антисептическим действием в виде полосканий, спреев, ингаляций и таблеток, леденцов для рассасывания. Местное антисептическое воздействие на ротоглотку способствует снижению концентрации вируса и профилактике присоединения бактериальной суперинфекции при острой респираторной вирусной инфекции [10, с. 39–61; 12, с. 38–58; 16, с. 6–63; 18]. Внутри группы местных антисептических ЛС препараты были разделены по принципу химического строения: в ОГ врачи чаще назначали производные нитрофуранов (нитрофурал, фуразидин) – 37,3% и гипертонический раствор морской воды – 24,8%; в КГ отдавали предпочтение ЛС, содержащим бензидамин – 41,9% и гексэтидин – 30,2%. После внедрения ППРР в ОГ статистически достоверных количественных и качественных изменений не было выявлено, частота применения ЛС не изменилась (80 и 80,4%, χ^2 = 0,02; p > 0,05), как и в КГ (68,8 и 62,5%, χ^2 = 0,42; p > 0,05), однако выявлена значимая разница между ОГ и КГ (χ^2 = 5,65, p < 0,05).

В перечень прочих ЛС вошли следующие:

- α-адреномиметики;
- пробиотики;
- антигистаминные препараты;
- диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил);
- препараты растительного происхождения (ромашка, календула, экстракт цветков календулы + ромашки + травы тысячелистника (Ротокан), отвар коры дуба).

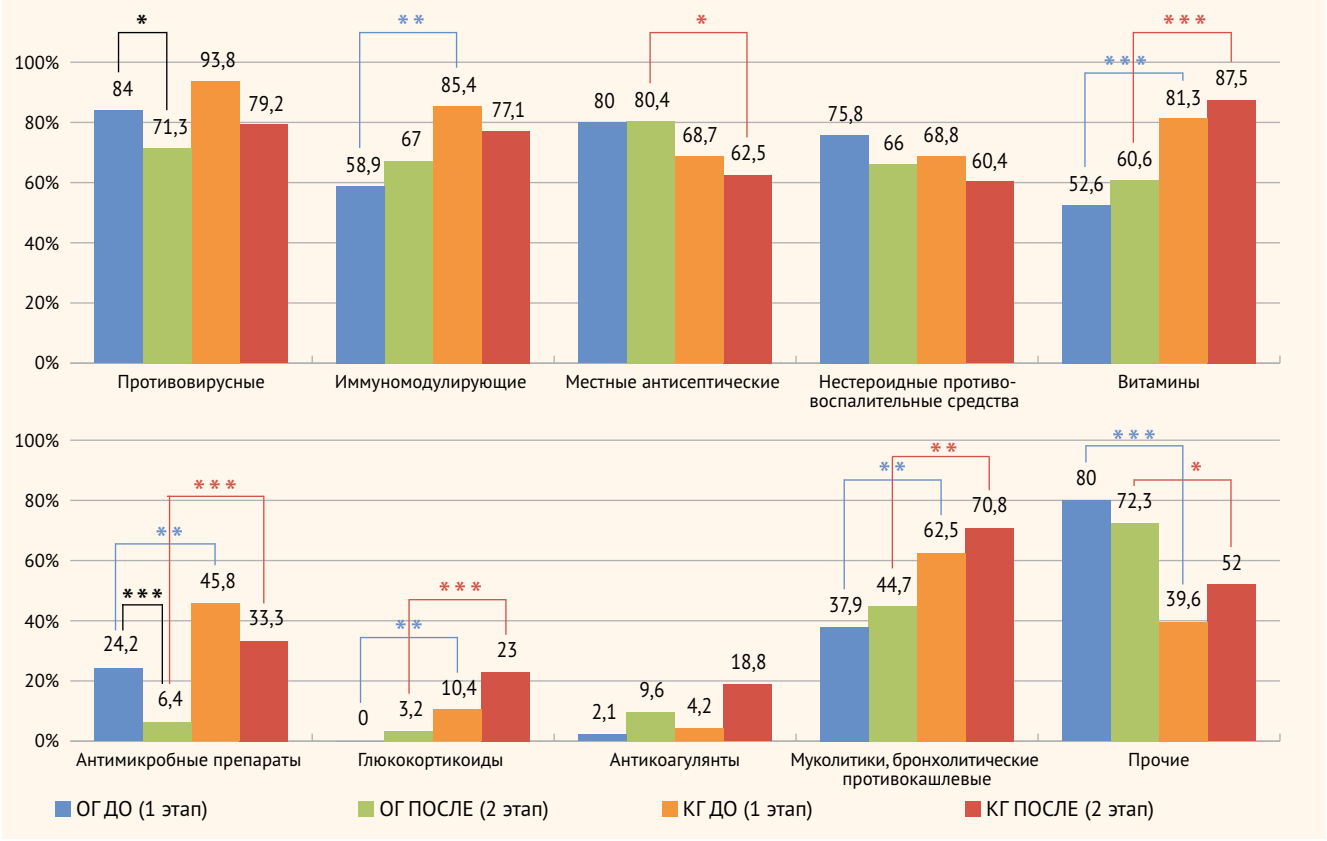
Авторами выявлено, что статистически значимых изменений в динамике в группе прочих ЛС не было: на 1-м этапе исследования в ОГ данные препараты назначали в 80% случаев, на 2-м этапе – в 72,3% (χ^2 = 1,53; p > 0,05); в КГ в 39,6 и 52% случаев на 1-м и 2-м этапе соответственно (χ^2 = 1,51; p > 0,05). Между ОГ и КГ установлены значимые различия (1-й этап – χ^2 = 23,36, p < 0,001; χ^2 = 5,77, p < 0,05), анализ причин различий в данной неоднородной и неосновной в лечении НКИ группе ЛС не входил в задачи исследования.

Последняя группа для обсуждения, но довольно часто встречающаяся среди назначений – витамины (ОГ – 52,6%; КГ – 81,3% на 1-м этапе, χ^2 = 11,11, p < 0,001). Лидирующую позицию в ОГ занимает аскорбиновая кислота (витамин С) – 80,8%; в КГ первенство делят между собой витамины С (38,8%) и D (35,3%). Кроме того, врачи применяли витамин Е (ОГ – 1,9%; КГ – 0%), аскорбиновую кислоту + рутозид (Аскорутин) (ОГ – 0%; КГ – 15,3%), витамин А + Е (Аевит) (ОГ – 0%; КГ – 8,2%), поливитамины (ОГ – 5,8%; КГ – 2,4%). В связи с отсутствием доказательной базы в отношении положительного влияния на течение острой респираторной вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, рутинное назначение витаминов не несет практической пользы и требует дальнейшего исследования [19]. Разница прироста в назначениях врачами-специалистами между двумя этапами исследования статистически не значима: ОГ (52,6 и 62,6%, χ^2 = 1,233; p > 0,05), КГ (81,3 и 87,5%, F = 0,575; p > 0,05), в то же время между ОГ и КГ разница оказалась значимой на обоих этапах (1-й – χ^2 = 11,11, p < 0,001; 2-й – χ^2 = 10,86, p < 0,001).

На *рис. 2* приведены данные по динамике назначений основных групп ЛС, применяемых врачами для терапии НКИ.

Таким образом, в период исследования был выявлен ряд статистически значимых различий между ОГ и КГ в назначениях ЛС. Наиболее важными авторы считают достоверное снижение уровня назначаемых АМП в ОГ на фоне внедрения ППРР (даже при наличии исходно более низкого уровня применения АМП в ОГ) при отсутствии значимой динамики в КГ.

● ***Рисунок 2.*** Назначения лекарственных средств на первом и втором этапе исследования
● ***Figure 2.*** Prescription of drugs at the first and second stages of the study



ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; ДО – до периода внедрения программы поддержки принятия врачебных решений; ПОСЛЕ – после периода внедрения программы поддержки принятия врачебных решений. * – p < 0,05. ** – p < 0,01. *** – p < 0,001.

● ***Таблица 3.*** Общая структура назначений лекарственных средств в обеих группах на втором этапе исследования
● ***Table 3.*** The general structure of drug prescription in both groups at the second stage of the study

Препараты	Случаи назначения группы лекарственных средств, % от количества эпизодов лечения			Количество назначений группы лекарственных средств на один эпизод лечения		
	Основная группа	Контрольная группа	χ^2 Пирсона либо точный критерий Фишера (F), p	Основная группа	Контрольная группа	χ^2 Пирсона либо точный критерий Фишера (F), p
Противовирусные	71,3	79,2	$\chi^2 = 1,027$; $p > 0,05$	0,71	0,79	$\chi^2 = 1,027$; $p > 0,05$
Иммуномодулирующие	67	77,1	$\chi^2 = 1,54$; $p > 0,05$	0,73	0,77	$\chi^2 = 5,45$ $p > 0,05$
Местные антисептические	80,4	62,5	$\chi^2 = 5,65$; $p < 0,05$	1,31	0,86	$\chi^2 = 9,08$; $p > 0,05$
Антибактериальные	6,4	33,3	$\chi^2 = 15,63$; $p < 0,001$	0,06	0,33	$\chi^2 = 15,63$; $p < 0,001$
Муколитики, противокашлевые и бронхолитические	44,7	70,8	$\chi^2 = 8,74$; $p < 0,01$	0,6	1,13	$\chi^2 = 17,51$; $p < 0,001$
Нестероидные противовоспалительные средства	66	60,4	$\chi^2 = 0,42$; $p > 0,05$	0,66	0,6	$\chi^2 = 0,42$; $p > 0,05$
Глюкокортикоиды	3,2	23	$F = 0,0004$; $p < 0,001$	0,03	0,27	$\chi^2 = 14,39$; $p < 0,001$
Антикоагулянты и антиагреганты	9,6	18,8	$\chi^2 = 1,66$; $p > 0,05$	0,1	0,19	$\chi^2 = 1,66$; $p > 0,05$
Витамины	60,6	87,5	$\chi^2 = 10,86$; $p < 0,001$	0,71	1,75	$\chi^2 = 67,92$; $p < 0,001$
Прочие лекарственные средства	72,3	52	$\chi^2 = 5,77$; $p < 0,05$	1	0,69	$\chi^2 = 8,01$; $p > 0,05$

Можно предположить, что прочие различия были связаны как с внедрением ППРР в ОГ, так и другими факторами, такими как работа руководителей подразделений, предыдущие образовательные мероприятия, различные индивидуальные знания и предпочтения врачей. Такие различия встречаются в группах местных антисептических, антибактериальных ЛС, муколитиков, противокашлевых и бронхолитических ЛС, глюкокортикоидов, витаминов и прочих ЛС. Сводная структурная характеристика назначений ЛС на 2-м этапе представлена в *табл. 3*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования определена структура назначений и выявлен ряд нерациональных терапевтических предпочтений среди врачей амбулаторного звена, касающихся лечения НКИ. На фоне внедрения ППРР специалисты статистически значимо уменьшили необоснованное назначение антибактериальных препаратов. Также в ОГ выявлена более низкая частота назначения антикоагулянтов и системных глюкокортикоидов, что обосновано в случае с нетяжелой ковид-инфекцией и соответствует рекомендациям по лечению данного заболевания.

Авторы выявили тенденцию к избыточному назначению ряда препаратов, не имеющих достаточного теоретического обоснования к применению при лечении SARS-CoV-2 и не включенных в рекомендации, что может увеличить риск нежелательных лекарственных реакций и снижает комплаентность пациентов. Мы предполагаем, что дальнейшие врачебные образовательные мероприятия, совершенствование и рациональное использование ППРР помогут улучшить качество ведения пациентов с НКИ.

Поступила / Received 18.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2023
Принята в печать / Accepted 15.02.2023

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 15 (22.02.2022).* М.; 2022. 245 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
   Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 15 (02/22/2022).* Moscow; 2022. 245 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
2. Asselah T., Durantel D., Pasmant E., Lau G., Schinazi R.F. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021;74(1):168–184. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031.
3. Pascarella G., Strumia A., Piliego C., Bruno F., Del Buono R., Costa F. et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192–206. https://doi.org/10.1111/joim.13091.
4. Bontsevich R., Vovk Y., Solovyova L. Practical experience in optimizing COVID-19 therapy in an outpatient setting. *Eur Respir J.* 2021;58(Suppl. 65):PA3677. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA3677.
5. Бонцевич Р.А. Разработка и внедрение программы поддержки врачебных решений в амбулаторной практике работы с ковид-19-инфекцией. В: Батищева Г.А. (ред.). *Актуальные вопросы лекарственного обеспечения и контроль качества препаратов: сборник трудов научно-практической конференции, Воронеж, 27 мая 2021 г.* Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 2021. С. 85–87. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47353450&pff=1.
   Bontsevich R.A. Development and implementation of a program to support medical decisions in outpatient practice of working with COVID-19 infection. In: Batishcheva G.A. (ed.). *Topical issues of drug supply and drug quality control: collection of proceedings of the scientific and practical conference, Voronezh, May 27, 2021.* Voronezh: Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 2021, pp. 85–87. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47353450&pff=1.
6. Salah H.A., Ahmed A.S. Coronavirus Disease Diagnosis, Care and Prevention (COVID-19) Based on Decision Support System. *Baghdad Sci J.* 2021;18(3):0593. https://doi.org/10.21123/bsj.2021.18.3.0593.
7. Catho G., Centemero N.S., Catho H., Ranzani A., Balmelli C., Landelle C. et al. Factors determining the adherence to antimicrobial guidelines and the adoption of computerised decision support systems by physicians: A qualitative study in three European hospitals. *Int J Med Inform.* 2020;141:104233. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2020.104233.
8. Ray J.M., Wong A.H., Yang T.J., Buck S., Joseph M., Bonz J.W. et al. Virtual Telesimulation for Medical Students During the COVID-19 Pandemic. *Acad Med.* 2021;96(10):1431–1435. https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000004129.
9. Moulaei K., Bahaadinbeigy K. Diagnosing, Managing, and Controlling COVID-19 using Clinical Decision Support Systems: A Study to Introduce CDSS Applications. *J Biomed Phys Eng.* 2022;12(2):213–224. https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.2105-1336.
10. 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 11 (07.05.2021).* М.; 2021. 225 с. Режим доступа: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf.
    Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 11 (05/07/2021).* Moscow; 2022. 245 p. (In Russ.) Available at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf.
11. Бонцевич Р.А., Коренев И.В., Батищева Г.А., Покровский М.В. *Программа поддержки принятия врачебных решений (вариант исполнения – «Амбулаторная помощь при COVID19»). Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021612652 РФ, 20.02.2021.* Режим доступа: https://www.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/612/652/2021612652-00001/document.pdf.
    Bontsevich R.A., Korenev I.V., Batishcheva G.A., Pokrovsky M.V. *Medical decision support program (option – "Outpatient care for COVID19"). Certificate of state registration of the computer program No. 2021612652 RF, 20.02.2021.* (In Russ.) Available at: https://www.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/021/612/652/2021612652-00001/document.pdf.
12. 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 12 (21.09.2021).* М.; 2021. 232 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf.
    Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 12 (09/21/2021).* Moscow; 2021. 232 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf.
13. Бонцевич Р.А., Винюков В.А., Вовк Я.Р., Субина Т.Л., Дубоносова Д.Г. Предпочтения врачей-терапевтов в выборе противовирусных и иммуномодулирующих средств в период пандемии COVID-19. В: Максимов М.Л., Шикалева А.А., Исмаилова М.А. (ред.). *Сборник трудов конференции IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!», Казань, 20 мая 2021 г.* Казань: МеДДок; 2021. С. 27. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46548716.
    Bontsevich R.A., Vinyukov V.A., Vovk Ya.R., Subina T.L., Dubonosova D.G. Preferences of therapists in the choice of antiviral and immunomodulatory agents during the COVID-19 pandemic. In: Maksimov M.L., Shikaleva A.A., Ismailova M.A. (eds.). *Collection of Abstracts of the 4th All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Safety of pharmacotherapy: NOLI NOCERE!", Kazan, May 20, 2021.* Kazan: MeDDok; 2021, p. 27. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46548716.
14. Bontsevich R., Vinyukov V., Subina T., Vovk Y., Dubonosova D. The frequency of prescribing antimicrobial drugs in the initial therapy of COVID-19 at the outpatient stage. *Eur Respir J.* 2021;58(Suppl. 65):PA3675. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA3675.
15. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет.* 2020;10(3):421–445. https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473.
    Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(3):421–445. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473.
16. 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 13 (14.10.2021).* М.; 2021. 237 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf.

Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 13 (14/10/2021).* Moscow; 2021. 237 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/058/211/original/BMP-13.pdf.
17. Рута А.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Зайцева М.Р., Лучинин Е.А., Бонцевич Р.А. Влияние преднизолона на биомаркеры воспаления при интерстициальной пневмонии, сопряженной с коронавирусной инфекцией. *Актуальные проблемы медицины.* 2022;45(2):129–140. https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140.
Ruta A.V., Luchinina E.V., Shelekchova T.V., Zaitseva M.R., Luchinin E.A., Bontsevich R.A. Effect of prednisolone on inflammatory biomarkers in interstitial pneumonia associated with coronavirus infection. *Challenges in Modern Medicine.* 2022;45(2):129–140 (In Russ.) https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140.
18. Саливончик Е.И., Саливончик Д.П. Современные аспекты лечения острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей в период COVID-19. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2021;11(1):93–106. https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.1.046.
Salivonchyk E.I., Salivonchyk D.P. Modern aspects of treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract during the period of COVID-19. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe.* 2021;11(1):93–106. (In Russ.) https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.1.046.
19. Milani G.P., Macchi M., Guz-Mark A. Vitamin C in the Treatment of COVID-19. *Nutrients.* 2021;13(4):1172. https://doi.org/10.3390/nu13041172.

Вклад авторов:

Идея, координация исследования, анализ общих результатов, формулирование окончательных выводов, финальная редакция статьи – **Бонцевич Р.А.**
Обсуждение, подготовка и оформление статьи – **Котлярова В.К., Губарев А.В., Букач О.А.**
Адаптация базы данных, итоговый анализ результатов – **Котлярова В.К., Бонцевич Р.А.**
Проведение статистического анализа – **Губарев А.В., Бонцевич Р.А.**
Сбор и внесение первичной информации в базу данных – **Букач О.А.**
Проведение регионального исследования в основной группе, обсуждение исследования и статьи – **Дубоносова Д.Г., Ростовцева И.Г.**

Contribution of authors:

The idea, coordination of the study, analysis of the overall results, formulation of final conclusions, final version of the article – **Roman A. Bontsevich**
Discussion, preparation and design of the article – **Victoria K. Kotlyarova, Artem V. Gubarev, Olesya A. Bukach**
Adaptation of the database, final analysis of the results – **Victoria K. Kotlyarova, Roman A. Bontsevich**
Carrying out statistical analysis – **Artem V. Gubarev, Roman A. Bontsevich**
Collection and entry of primary information into the database – **Olesya A. Bukach**
Conducting a regional study in the main group, discussion of the study and articles – **Diana G. Dubonosova, Irina G. Rostovtseva**

Информация об авторах:

Бонцевич Роман Александрович, к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач-терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог, Медицинский центр «Азбука здоровья»; 308024, Россия, Белгород, ул. Щорса, д. 37А; https://orcid.org/0000-0002-9328-3905; bontsevich@bsu.edu.ru
Котлярова Виктория Константиновна, студент Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; https://orcid.org/0000-0003-1869-375X; kotlyarova66@gmail.com
Букач Олеся Александровна, студент Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; https://orcid.org/0000-0003-4411-4491; olesyabukach@mail.ru
Губарев Артем Валерьевич, студент Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; https://orcid.org/0000-0001-6722-412X; art-gubarev@mail.ru
Дубоносова Диана Геннадьевна, ассистент кафедры госпитальной терапии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач-терапевт, Городская поликлиника города Белгорода; 308600, Россия, Белгород, Белгородский проспект, 99; https://orcid.org/0000-0002-2431-2581; ya.diana-art@yandex.ru
Ростовцева Ирина Геннадиевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач-терапевт, Городская поликлиника города Белгорода; 308600, Россия, Белгород, Белгородский проспект, 99; https://orcid.org/0000-0002-1709-8118; rina-net@mail.ru

Information about the authors:

Roman A. Bontsevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; General Practitioner, Pulmonologist, Medical Pharmacologist, Medical Center "Azbuka Zdorovya", 37A, Shchors St., Belgorod, 308024, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9328-3905; bontsevich@bsu.edu.ru
Victoria K. Kotlyarova, Student of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1869-375X; kotlyarova66@gmail.com
Olesya A. Bukach, Student of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4411-4491; olesyabukach@mail.ru
Artem V. Gubarev, Student of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6722-412X; art-gubarev@mail.ru
Diana G. Dubonosova, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; General Practitioner, Belgorod City Polyclinic; 99, Belgorodsky Ave., Belgorod, 308600, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2431-2581; ya.diana-art@yandex.ru
Irina G. Rostovtseva, Assistant of the Department of Propaedeutics of Foodborne Diseases, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; General Practitioner, Belgorod City Polyclinic; 99, Belgorodsky Ave., Belgorod, 308600, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1709-8118; rina-net@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-013

Обзорная статья / Review article

Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Н.А. Кузубова✉, https://orcid.org/0000-0002-1166-9717, kuzubova@mail.ru
О.Н. Титова, https://orcid.org/0000-0003-4678-3904
Д.Б. Склярова, https://orcid.org/0000-0001-7052-6903, darya_sklyarova@mail.ru
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме
У высокой доли пациентов с различными интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) развивается прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ), связанный с ухудшением качества жизни, снижением функционального статуса и ранней смертностью. ПЛФ диагностируется у пациентов с ИЗЛ известной или неизвестной этиологии, отличной от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), у которых есть рентгенологические признаки легочного фиброза и по крайней мере два из трех критериев прогрессирования, включающих в себя клинико-функциональные и рентгенологические показатели, которые возникли в течение последнего года при отсутствии альтернативных причин ухудшения. Подтипы ИЗЛ, которые подвержены риску развития прогрессирующего фиброзирующего фенотипа, включают ИЗЛ, связанные с заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и системная склеродермия; саркоидозом; гиперчувствительным пневмонитом, профессиональными заболеваниями легких. В 2022 г. появились новые критерии диагностики ПЛФ. Легочный фиброз инициируется микроповреждениями альвеолярного эпителия различной этиологии, в дальнейшем его прогрессирование включает в себя сходные патофизиологические механизмы, что позволяет предположить наличие единых биомаркеров активности заболевания для широкого спектра ИЗЛ. Биомаркеры могут помочь не только выявить пациентов с риском прогрессирования, но и контролировать ранний ответ на лечение. Создание национальных и международных регистров позволяет проводить длительный мониторинг пациентов с ПФЛ, ответить на вопросы о долгосрочной эффективности лечения. На сегодняшний день обсуждается ряд молекулярных факторов, претендующих на роль предикторов, позволяющих верифицировать диагноз, определить прогноз заболевания и ответ на терапию.

Ключевые слова: антифибротическая терапия, нинтеданиб, диффузные болезни соединительной ткани, гиперчувствительный пневмонит, неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония, склеродермия

Для цитирования: Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б. Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. *Медицинский совет*. 2023;17(4):86–91. https://doi.org/10.21518/ms2023-013.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases

Natalia A. Kuzubova✉, https://orcid.org/0000-0002-1166-9717, kuzubova@mail.ru
Olga N. Titova, https://orcid.org/0000-0003-4678-3904
Daria B. Skliarova, https://orcid.org/0000-0001-7052-6903, darya_sklyarova@mail.ru
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract
A high proportion of patients with various interstitial lung diseases (ILD) develop progressive pulmonary fibrosis (PLF) associated with a deterioration in the quality of life, a decrease in functional status and early mortality. PLF is diagnosed in patients with ILD of known or unknown etiology other than idiopathic pulmonary fibrosis (ILF), who have radiological signs of pulmonary fibrosis, and at least two of the three criteria for progression, including clinical, functional and radiological indicators that have arisen over the past year in the absence of alternative causes of deterioration. Subtypes of ILD that are at risk of developing a progressive fibrosing phenotype include ILD associated with connective tissue diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic scleroderma; sarcoidosis; hypersensitive pneumonitis, occupational lung diseases. In 2022, new criteria for the diagnosis of PLF appeared. The existing evidence of common pathogenesis mechanisms leading to progressive pulmonary fibrosis suggests the presence of uniform biomarkers of disease activity for a wide range of diseases. Pulmonary fibrosis is initiated by microinjuries of the alveolar epithelium of various etiologies, in the future its progression includes similar pathophysiological mechanisms, which suggests the presence of uniform biomarkers of disease activity for a wide range of diseases. Biomarkers can help not only identify patients at risk of progression, but also allow monitoring the early response to treatment. Biomarker research to date has identified a number of molecular markers that predict the presence of the disease, prognosis and/or response to treat-

© Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б., 2023

ment. The creation of national and international registries allows for long-term monitoring of patients with PLF, to answer questions about the long-term effectiveness of treatment. To date, a number of molecular factors that claim to be predictors are being discussed, allowing to verify the diagnosis, determine the prognosis and response to therapy.

Keywords: progressive pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, nintedanib, biomarkers

For citation: Kuzubova N.A., Titova O.N., Skliarova D.B. Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):86–91. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-013.

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

ВВЕДЕНИЕ

Более 200 различных заболеваний легких относятся к категории интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), наиболее известным из которых является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [1]. ИЛФ представляет собой хроническое прогрессирующее интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) неизвестного происхождения со средней ожидаемой продолжительностью жизни 3–5 лет после постановки диагноза при отсутствии лечения [2]. Только в Европе ежегодно диагностируется около 40 000 новых случаев ИЛФ [2]. Подобно идиопатическому легочному фиброзу, другие интерстициальные заболевания легких также могут сопровождаться развитием прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ), характеризующегося снижением функции легких, плохим ответом на иммуномодулирующую терапию и ранней смертностью [3].

В 2022 г. вышло обновление клинических рекомендаций ATS/ERS/JRS/ALAT для идиопатического легочного фиброза и прогрессирующего легочного фиброза, в которых приводятся новые критерии диагностики ПЛФ [3]. ПЛФ диагностируется у пациентов с ИЗЛ известной или неизвестной этиологии, отличной от ИЛФ, у которых есть рентгенологические признаки легочного фиброза и по крайней мере два из следующих трех критериев прогрессирования, возникших в течение последнего года при отсутствии альтернативных причин ухудшения:

- Усугубление респираторных симптомов.
- Физиологические признаки прогрессирования заболевания (один из следующих признаков):
  - абсолютное снижение ФЖЕЛ ≈ 5% от должного в течение 1 года наблюдения,
  - абсолютное снижение DLCO ≈ 10% от должного в течение 1 года наблюдения.
- Рентгенологические признаки прогрессирования заболевания (один или несколько из следующих признаков):
  - увеличение распространенности или выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов,
  - появление новых участков изменений по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами,
  - новые участки мягких ретикулярных изменений,
  - увеличение распространенности или выраженности грубых ретикулярных изменений,
  - новые участки или увеличение выраженности «сотового легкого»,
  - увеличение потери объема доли легкого.

Прогрессирование фиброза является более важным фактом, чем просто его наличие [4]. Исследование, в котором в течение восьми лет наблюдались пациенты со склеродермией, показало, что снижение форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (DLCO) в течение двух лет было лучшим предиктором смертности, чем исходные показатели ФЖЕЛ и DLCO [5].

Теоретически ПЛФ может развиться при любом ИЗЛ, но чаще проявляется при идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии (иНСИП), неклассифицируемой идиопатической интерстициальной пневмонии (нИИП), хроническом гиперчувствительном пневмоните, при некоторых аутоиммунных заболеваниях, таких как системная склеродермия (СС-ИЗЛ) и ИЗЛ, ассоциированные с ревматоидным артритом (РА-ИЗЛ), саркоидозом и профессиональными заболеваниями легких [6].

Частота и распространенность ПЛФ не определены, но недавнее исследование с использованием базы данных страховых случаев (IBM MarketScan) для выявления пациентов с ПЛФ среди 37 565 644 взрослых пациентов (2012–2015 гг.) зафиксировало среднюю частоту 51,5 ИЗЛ с признаками фиброза на 100 000 пациентов, причем у половины этих пациентов определялся ПЛФ [7]. Среди пациентов с ПЛФ у 57,3% наблюдалось прогрессирование в течение ≈ 4 мес. с относительно сопоставимыми темпами прогрессирования среди различных заболеваний. Примерно у ¾ пациентов была диагностирована неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония. В другом исследовании, проведенном с использованием французской национальной административной базы данных здравоохранения за 2010–2017 гг., было обнаружено около 50 000 пациентов с фиброзирующим ИЗЛ, из которых у 30 000 пациентов был ПЛФ, отличный от ИЛФ [8]. Предполагаемая заболеваемость колебалась от 4,0 до 4,7 на 100 000 человек, в то время как общие оценки распространенности ПЛФ на 100 000 человек увеличивались каждый год с 6,6 до 19,4 в 2016 г. Оба исследования подтверждают идею о том, что фибротический фенотип заболеваний, протекающих с ПЛФ, отличных от ИЛФ, встречается гораздо чаще, чем известно на сегодняшний день.

ПАТОГЕНЕЗ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

По современным представлениям легочный фиброз инициируется микроповреждением альвеолярного эпителия, опосредованного воздействием окружающей среды, включая сигаретный дым, вирусы, пыль (например, диоксид кремния или асбест), или аутоиммунными повреждениями [9]. Хотя механизмы старта заболевания могут различаться, прогрессирование включает в себя сходные патофизиологические механизмы, в т. ч. активацию

фактора роста, изменения регуляции цитокинов и хемокинов, эпигенетическое перепрограммирование фибробластов, ремоделирование сосудов [10].

Регенерация поврежденного альвеолярного эпителия осуществляется при участии стволовых клеток дистальных дыхательных путей и альвелоцитов II типа с их последующей дифференцировкой в альвелоциты I типа [11]. В процессе дифференцировки образуется переходная клеточная популяция, характеризующаяся экспрессией кератина-8 у мышей и кератина-17 у людей [12]. Эти кератин-8 или кератин-17-позитивные эпителиальные клетки обнаруживаются в низких концентрациях в нормальных легких мыши или человека, но их число увеличивается при развитии легочного фиброза, и локализация определяется преимущественно в областях фиброза легких как у мышей, так и у людей. Эти результаты свидетельствуют о том, что нормальное восстановление эпителия нарушается в областях фиброзных изменений. В ответ на это циркулирующие моноциты рекрутируются в альвеолярное пространство, где они дифференцируются в альвеолярные макрофаги. Эти альвеолярные макрофаги образуют реципрокные цепи с матриксными фибробластами, которые секретируют колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF). Альвеолярные макрофаги секретируют фактор роста тромбоцитов (PDGF) и другие факторы роста, стимулирующие дифференцировку фибробластов в миофибробласты, которые, в свою очередь, выделяют избыточное количество матриксных белков [6]. В легких пациентов с легочным фиброзом различной этиологии наблюдается увеличение аналогичных PDGF, VEGF и M-CSF [13].

Кроме того, повреждение альвеолярного эпителия индуцирует активацию трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в матриксе [14]. TGF-β представляет собой цитокин, который модулирует клеточную дифференцировку, пролиферацию и апоптоз, а также выработку внеклеточного матрикса. Он также активирует миофибробласты. Со временем миофибробласты теряют потребность в альвеолярных макрофагах для пролиферации и секреции матрикса, частично за счет аутокринной продукции и активации TGF-β, что приводит к ограниченным участкам прогрессирующего фиброза. Эта модель легочного фиброза предполагает мультимодальную стратегию лечения. Такая стратегия может включать терапию для ускорения дифференцировки клеток альвеолярного типа 2 в клетки альвеолярного типа 1 посредством ингибирования интегрированной реакции на стресс. Такой подход позволит уменьшить рекрутирование и/или предотвратить поддержание альвеолярных макрофагов, полученных из профибротических моноцитов, в альвеолярном пространстве. Второй стратегией может быть терапия, нацеленная на передачу сигналов через TGF-β, PDGF и другие факторы роста в миофибробластах [12, 15, 16].

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Концепция объединения нескольких ИЗЛ, не связанных с ИЛФ, в ПЛФ частично возникла из неудовлетворенности существовавшими вариантами лечения этих заболеваний [17]. У многих пациентов с фиброзирующим ИЗЛ заболевание прогрессирует, несмотря на традиционное лечение. Представление о патофизиологическом континууме ИЛФ определило два основных направления антифибротической терапии. Антифибротические средства, которые замедляют прогрессирование заболевания при ИЛФ, могут также замедлять прогрессирование и при ПЛФ [17]. Одно из таких антифибротических средств, пирфенидон, является пероральным средством с противовоспалительным, антиоксидантным и антипролиферативным действием, обусловленным подавлением трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) [18]. Нинтеданиб является еще одним антифибротическим средством, которое, как и пирфенидон, замедляет прогрессирование заболевания при ИЛФ [19].

Нинтеданиб – пероральный внутриклеточный ингибитор тирозинкиназы, который блокирует пути, участвующие в фиброгенезе, включая пролиферацию и миграцию фибробластов и дифференцировку фибробластов в миофибробласты за счет ингибирования ростовых факторов (фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR-α и -β) и фактора роста фибробластов 1–3 (FGFR 1–3)) [19]. Однако проблема при разработке надежного РКИ для оценки эффективности антифибротической терапии у таких пациентов заключалась в том, что распространенность каждого отдельного фиброзирующего ИЗЛ относительно низка. Таким образом, термин «ПЛФ» впервые вошел в употребление в 2017 г. при разработке исследования INBUILD (NCT02999178) [20]. INBUILD было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием для изучения эффективности и безопасности нинтеданиба у пациентов с диагнозом «ИЗЛ», которые, как при ИЛФ, характеризовались прогрессирующим легочным фиброзом, снижением функции легких, резистентностью к иммуномодулирующей терапии и ранней смертностью. РКИ INBUILD включало 663 пациента с ПЛФ и продолжалось в течение 52 нед. Среди всех пациентов с ПЛФ ФЖЕЛ снизилась как в группах нинтеданиба, так и в группе плацебо, но среднегодовое снижение было значительно меньше в группе нинтеданиба (80,8 мл/год) против 187,8 мл/год в группе плацебо (различие между группами составило 107 мл/год, $p < 0,001$). Разница в ежегодном снижении ФЖЕЛ между группами, принимавшими нинтеданиб и плацебо, составила 128 мл/год среди пациентов с рентгенологической картиной ОИП, тогда как среди пациентов с рентгенологической картиной без ОИП она составляла 75,3 мл/год. Полученные результаты подразумевают необходимость выявления конкретных групп пациентов, которые с наибольшей вероятностью получат эффект от терапии. Это дает основания предполагать целесообразность назначения нинтеданиба на более ранней стадии заболевания – до развития выраженных фиброзных изменений в легочной ткани. Исследование INBUILD не выявило существенной разницы в смертности от всех причин среди всех пациентов с ПЛФ. Аналогичным образом не было различий в смертности от всех причин среди пациентов с ПЛФ, у которых была рентгенологическая

картина ОИП. В настоящее время нинтеданиб зарегистрирован в РФ по следующим показаниям: ИЛФ, поражение легких у больных ССД, а также при ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом.

Исследование SENSCIS – РКИ фазы 3, в котором изучалась эффективность нинтеданиба по сравнению с плацебо у 576 человек с СС-ИЗЛ [21]. Включение пациента в исследование не требовало наличия признаков прогрессирования заболевания, но площадь фиброза занимала не менее 10% легких по результатам ВРКТ. Годовая скорость снижения ФЖЕЛ в течение 52 нед. была ниже в группе, принимавшей нинтеданиб (разница 41,0 (2,9–69,0) мл/год)).

Основной проблемой в ведении пациентов с ПЛФ является своевременное выявление факта прогрессирования фиброза, объективное подтверждение которого в рутинной практике требует, как правило, от 6 мес. до 1 года [22]. В течение этого времени ожидания пациенту может становиться хуже, теряется драгоценное время для начала антифибротической терапии, направленной на замедление прогрессирования процесса, выживаемость и качество жизни. К тому же появляется все больше доказательств, что фиброгенез у человека может быть потенциально обратимым процессом [23]. В модели индуцированного блеомицином фиброза легких было показано, что активация фибробластов и накопление внеклеточного матрикса (ECM) являются в значительной степени обратимыми процессами посредством включения нескольких антифибротических генов [24]. Аналогичным образом было показано, что стимуляция определенного клеточного сигнального пути улучшает двунаправленную связь между эпителиальными и мезенхимальными клетками, что приводит к эффективной регенерации альвеолярного эпителия [25]. Однако, похоже, что антифиброзные механизмы действуют только до определенного порога, а затем запускается необратимый процесс фиброзирования, что делает еще более необходимым ранний старт антифибротической терапии.

БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

Для своевременного выявления пациентов с ПЛФ и среди них подгрупп больных, которые, вероятно, будут наиболее адекватно реагировать на антифибротическую терапию, необходимо определить клинические, рентгенологические и молекулярные биомаркеры. Прогнозирование прогрессирования до того, как оно произойдет, и своевременное начало антифибротической терапии является лучшим шансом предотвратить развитие необратимого процесса, улучшить качество жизни и выживаемость таких пациентов. Учитывая общие патогенетические механизмы, приводящие к прогрессирующему фиброзу, предполагается, что биомаркеры активности заболевания могут оказаться идентичны для широкого спектра ИЗЛ [22].

Крупнейшим исследованием по изучению биомаркеров при ИЗЛ, не связанных с ИЛФ, является ретроспективное исследование 148 человек с ДБСТ, 98 с ГП и 159 с неклассифицируемым ИЗЛ [26]. В качестве потенциальных биомаркеров были исследованы CXCL13, CA-125, MMP7, SP-D, YKL-40 и VCAM-1. CXCL13, CA-125, MMP7 и VCAM-1B были ассоциированы со снижением выживаемости во всех трех группах. YKL-40 был связан со снижением ФЖЕЛ у пациентов с ГП.

Обобщенные результаты исследований, направленных на идентификацию биомаркеров, представлены в *таблице* [27, 28].

В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии генетических факторов на прогрессирующий легочный фиброз. Генетические исследования позволили установить ряд потенциальных биомаркеров прогрессирования ИЗЛ [29, 30]. Было показано, что укорочение длины теломер лейкоцитов предсказывает выживаемость во многих когортах и подтипах ИЗЛ, а у пациентов с редкими мутациями в генах, кодирующих теломеразу, включая TERT, TERC, PARN и RTEL1, выживаемость ухудшается, независимо от клинического диагноза ИЗЛ.

Результаты исследований, посвященных поиску биомаркеров ответа на антифибротическую терапию у пациентов с ИЛФ и ПФЛ, немногочисленны и противоречивы [22]. В качестве потенциальных биомаркеров ответа на антифибротическую терапию рассматривают SP-D (сурфактантный белок D), MMP-1, MMP-8, KL-6 (Krebs von den Lungen-6), CRPM-1 (CRP degraded by MMP-1), CRPM-8 (CRP degraded by MMP-8), C3M (collagen 3 degraded by MMP-9), C1M (collagen 1 degraded by MMP-2/9/13), 5mC (5-methylcytosine), mH2A1, TOLLIP, MUC5B [22, 31].

K. Ikeda et al. показали, что концентрация SP-D в плазме может предсказывать благоприятный ответ на пирфенидон у пациентов с ИЛФ [32]. В исследовании INMARK

Таблица. Биомаркеры прогрессирования интерстициальных заболеваний легких

Table. Biomarkers for the progression of interstitial lung diseases

Биомаркер	Тип ИЗЛ	Снижение ФЖЕЛ/DLCO	Выживаемость
Anti-MDA-5 Ab	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
CA-125	ДБСТ		+
	ГП		+
	нИИП		+
CCL-2	СС-ИЗЛ	+	+
	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
CCL-17	ГП	+	
CCL-18	СС-ИЗЛ	+/-	+
CX3CL1	СС-ИЗЛ	+	
CXCL4	СС-ИЗЛ	+	
CXCL9	ГП	+	
CXCL10	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
CXCL13	ДБСТ		+
	ГП		+
	нИИП		+

● ***Таблица (окончание).*** Биомаркеры прогрессирования интерстициальных заболеваний легких
● ***Table (ending).*** Biomarkers for the progression of interstitial lung diseases

Биомаркер	Тип ИЗЛ	Снижение ФЖЕЛ/DLCO	Выживаемость
СРБ	СС-ИЗЛ	+	+
ICAM-1	СС-ИЗЛ	+	+
IL-6	СС-ИЗЛ	+	+
	Дерматомиозит-ИЗЛ	+	
IL-10	СС-ИЗЛ	+	
KL-6	СС-ИЗЛ	+	+
MMP-3	ДБСТ		+
MMP-7	ДБСТ		+
	ГП		+
	нИИП		+
MMP-9	ДБСТ		+
Неоптерин	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
Остеопонтин	ДБСТ		+
Периостин	ГП		+
SP-D	СС-ИЗЛ	+	
VCAM-1	ДБСТ		+
	ГП		+
	нИИП		+
	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
YKL-40 (CHI3L1)	СС-ИЗЛ		+/-
	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
	ГП	+	
HE4	ПФЛ		+

Примечание. Дерматомиозит-ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, обусловленное дерматомиозитом; ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани; ГП – гиперчувствительный пневмонит; нИИП – неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония; СС-ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, обусловленное склеродермией. Anti-MDA-5 – Ab — anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody (Ab); CA-125 — Cancer Antigen – 125 (онкомаркер). Хемокины: CCL-2 — C-C motif ligand 2; CCL-17 — C-C motif chemokine ligand 17; CCL-18 – C-C motif chemokine ligand 18; CX3CL1 – C-X3-C motif chemokine ligand 1 (фракталкин); CXCL4 — platelet factor 4; CXCL9 — C-X-C motif chemokine ligand 9; CXCL10 — C-X-C motif chemokine ligand 10; CXCL13 — C-X-C motif chemokine ligand 13. СРБ – С-реактивный белок; ICAM-1 — Intercellular Adhesion Molecule 1; IL-6 – интерлейкин-6; IL-10 – интерлейкин-10; KL-6 — Krebs von den Lungen-6; MMP-3 – матриксная металлопротеиназа-3; MMP-7 – матриксная металлопротеиназа-7; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; SP-D – сурфактантный белок D; VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1; YKL-40 (CHI3L1) – хитиназа-3-подобный белок 1; HE4 – белок 4-го эпидидимиса человека.

(NCT02788474) у пациентов с ИЛФ лечение нинтеданибом в сравнении с плацебо в течение 12 нед. не влияло на изменения концентрации С-реактивного белка, MMP-1 и MMP-8, что позволяет установить, что они не является маркером ответа на нинтеданиб у пациентов с ИЛФ [33].

Показано, что концентрации белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста II (IGFBP-2) в сыворотке крови у пациентов с ИЛФ, выше, чем у здоровых людей. Уровни IGFBP-2 у пациентов, получавших антифибротическую терапию, были значительно ниже, чем у нелеченых пациентов, оставаясь при этом значительно выше, чем у здоровых субъектов [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое число исследований, на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о незыблемости каких-либо молекулярных маркеров, прогнозирующих прогрессирование легочного фиброза и эффективность антифибротической терапии, что связано с неоднозначностью и многокластерным патогенезом ПЛФ. Большое внимание в настоящее время уделяется созданию многомерных моделей прогнозирования, включающих клинические и молекулярные данные. Комбинированная оценка нескольких биомаркеров представляется многообещающей на том основании, что она может позволить выявить множество аспектов прогрессирования заболевания (например, повреждение и репарацию эпителиальных клеток, активацию альвеолярных макрофагов, активацию нейтрофилов или оксидативный стресс). Однако результативный интегральный показатель не установлен. Вероятно, это требует применения дополнительных математических моделей.

С появлением высокопроизводительных геномных, транскриптомных и протеомных платформ в течение следующего десятилетия, безусловно, появится ряд новых и информативных биомаркеров ПФЛ. Большие надежды возлагаются также на технологии искусственного интеллекта. Создание национальных и международных регистров позволяет проводить длительный мониторинг пациентов с ПФЛ, ответить на вопросы о долгосрочной эффективности лечения. Текущие регистры планируют расширить для размещения оцифрованных изображений и геномных данных, что облегчит обучение мультимодальных классификаторов машинного обучения для прогнозирования эндотипов заболеваний и чувствительности к терапии.

Поступила / Received 10.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2023
Принята в печать / Accepted 02.02.2023

Список литературы / References

1. Schwarz M.I., King T.E. *Interstitial Lung Disease.* PMPH-USA; 2011. 1161 p. Available at: https://books.google.ru/books?id=MHfnRWo-WtoC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.
2. Patel H., Shah J.R., Patel D.R., Avanthika C., Jhaveri S. Gor K. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, biomarkers and newer treatment protocols. *Dis Mon.* 2022;101484. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101484.
3. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., Thomson C.C., Inoue Y., Johkoh T. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST.
4. Mura M., Rellini C., Taha N., Sbordone F.P., Rufi F., Montesanto F. et al. Radiographic Progression and Survival of the Different HRCT Patterns of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;39(2):e2022021. https://doi.org/10.36141/svdld.v39i2.12534.
5. Volkmann E.R., Tashkin D.P., Sim M., Li N., Goldmuntz E.; SLS I and SLS II study groups. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical

trial cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):122–130. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213708.
6. Selman M., Pardo A. From pulmonary fibrosis to progressive pulmonary fibrosis: a lethal pathobiological jump. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;321(3):L600-L607. https://doi.org/10.1152/ajplung.00310.2021.
7. Olson A.L., Patnaik P., Hartmann N., Bohn R.L., Garry E.M., Wallace L. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv Ther.* 2021;38:4100–4114. https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8.
8. Nasser M., Larrieu S., Boussel L., Si-Mohamed S., Bazin F., Marque S. et al. Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). *Respir Res*. 2021;22:162. https://doi.org/10.1186/s12931-021-01749-1.
9. Katzen J., Beers M.F. Contributions of alveolar epithelial cell quality control to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2020;130:5088–5099. https://doi.org/10.1172/JCI139519.
10. Confalonieri P., Volpe M.C., Jacob J., Maiocchi S., Salton F., Ruaro B. et al. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells*. 2022;11(13):2095. https://doi.org/10.3390/cells11132095.
11. Zacharias WJ., Frank D.B., Zepp J.A., Morley M.P., Alkhaleel F.A., Kong J. et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor. *Nature*. 2018;555:251–255. https://doi.org/10.1038/nature25786.
12. Strunz M., Simon L.M., Ansari M., Kathiriya J.J., Angelidis I., Mayr C.H. et al. Alveolar regeneration through a Krt8+ transitional stem cell state that persists in human lung fibrosis. *Nat Commun*. 2020;11(1):3559. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17358-3.
13. Hoffmann-Vold A.M., Weigt S.S., Saggar R., Palchevskiy V., Volkmann E.R., Liang L.L. et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *EBioMedicine*. 2019;50:379–386. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.050.
14. Munger J.S., Huang X., Kawakatsu H., Griffiths M.J., Dalton S.L., Wu J. et al. The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell*. 1999;96:319–328. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80545-0.
15. Watanabe S., Markov N.S., Lu Z., Piseaux Aillon R., Soberanes S., Runyan C.E. et al. Resetting proteostasis with ISRIB promotes epithelial differentiation to attenuate pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118:e2101100118. https://doi.org/10.1073/pnas.2101100118.
16. Raghu G., van den Blink B., Hamblin M.J., Brown A.W., Golden J.A., Ho L.A. et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319:2299–2307. https://doi.org/10.1001/jama.2018.6129.
17. Liu G.Y., Budinger G.R.S., Dematte J.E. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *BMJ*. 2022;377:e066354 https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066354.
18. Ruwanpura S.M., Thomas B.J., Bardin P.G. Pirfenidone: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Applications in Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62:413–422. https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0328TR.
19. Cameli P., Alonzi V., d'Alessandro M., Bergantini L., Pordon E., Guerrieri M. et al. The Effectiveness of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Familial Pulmonary Fibrosis and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: A Real-World Study. *Biomedicines*. 2022;10(8):1973. https://doi.org/10.3390/biomedicines10081973.
20. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., Devaraj A., Walsh S.L.F., Inoue Y. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718–1727. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681.
21. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M., Azuma A., Fischer A., Mayes M.D. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518–2528. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076.
22. Innoue Y., Kaner R.J., Guiot J., Kuwana M., Brown K.K. Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases With a Progressive Phenotype. *Chest Journal*. 2020;158(2):646–659. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037.
23. Jun J.I., Lau L.F. Resolution of organ fibrosis. *J Clin Invest*. 2018;128:97–107. https://doi.org/10.1172/JCI93563.
24. Tan Q., Link P.A., Meridew J.A., Pham T.X., Caporarello N., Ligresti G., Tschumperlin DJ. Spontaneous lung fibrosis resolution reveals novel antifibrotic regulators. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64:453–464. https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0396OC.
25. Paris A.J., Hayer K.E., Oved J.H., Avgousti D.C., Toulmin S.A., Zepp J.A. et al. STAT3-BDNF-TrkB signalling promotes alveolar epithelial regeneration after lung injury. *Nat Cell Biol*. 2020;22:1197–1210. https://doi.org/10.1038/s41556-020-0569-x.
26. Alqalyoobi S., Adegunsoye A., Linderholm A., Hrusch C., Cutting C., Ma S.F. et al. Circulating Plasma Biomarkers of Progressive Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:250–253. https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1343LE.
27. Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: Optimizing Diagnosis, Prognosis, and Treatment Response. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:680997. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.680997.
28. Nishiyama N., Masuo M., Nukui Y., Tateishi T., Kishino M., Tateishi U. Human epididymis protein 4 is a new biomarker to predict the prognosis of progressive fibrosing interstitial lung disease. *Respir Investig*. 2021;59:90–98. https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.08.002.
29. Ley B., Newton C.A., Arnould I., Elicker B.M., Henry T.S., Vittinghoff E. et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med*. 2017 5:639–647. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
30. Newton C.A., Oldham J.M., Ley B., Anand V., Adegunsoye A., Liu G. et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J*. 2019;53:1801641. https://doi.org/10.1183/13993003.01641-2018.
31. Guiot J., Struman I., Chavez V., Henket M., Herzog M., Scoubeau K. et al. Altered epigenetic features in circulating nucleosomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epigenetics*. 2017;9:84. https://doi.org/10.1186/s13148-017-0383-x.
32. Ikeda K., Chiba H., Nishikiori H., Azuma A., Kondoh Y., Ogura T. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Serum surfactant protein D as a predictive biomarker for the efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a post-hoc analysis of the phase 3 trial in Japan. *Respir Res*. 2020;21(1):316. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01582-y.
33. Maher T.M., Stowasser S., Nishioka Y., White E.S., Cottin V., Noth I.; INMARK trial investigators. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):771–779. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30255-3.
34. Guiot J., Bondue B., Henket M., Corhay J.L., Louis R. Raised serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):86. https://doi.org/10.1186/s12890-016-0249-6.

Информация об авторах:

Кузубова Наталия Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kuzubova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Склярова Дарья Борисовна, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; darya_sklyarova@mail.ru

Information about the authors:

Natalia A. Kuzubova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Daria B. Skliarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; darya_sklyarova@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-054

Оригинальная статья / Original article

Туберкулез

Латентная туберкулезная инфекция в группах риска взрослого населения Саратовской области

Т.И. Морозова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-9960-348X, ti-morozova@yandex.ru

Н.П. Докторова[3], https://orcid.org/0000-0002-8890-8958, drndok@mail.ru

[1] Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

[2] Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 410056, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 22

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

Резюме

Введение. Приоритетом противотуберкулезной работы в Саратовской области становится раннее выявление заболевания и профилактика возникновения новых случаев патологии. Наличие медико-биологических и социальных факторов риска развития туберкулеза существенно увеличивает риск возникновения локальных форм заболевания, особенно при наличии у пациентов латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ).

Цель. Оценить распространенность ЛТИ в группах повышенного риска по развитию туберкулеза среди взрослого населения.

Материалы и методы. Дизайн исследования – ретроспективное несравнительное. Проанализированы данные пациентов из групп повышенного риска по развитию заболевания за период 2015–2019 гг., обследованные с применением кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест, АО «Генериум», Россия) в Саратовской области.

Результаты. Обследовано 153 120 чел. из медицинских поликлинических групп риска и 3099 чел. из социальных групп риска. Среди взрослых лиц с медико-биологическими факторами риска развития туберкулеза наибольшее количество положительных и сомнительных результатов Диаскинтеста зафиксировано у пациентов с наличием хронической бронхолегочной патологии – 15,88%; среди группы обследованных с социальными факторами риска развития туберкулеза – у лиц, освободившихся из пенитенциарных учреждений (25,88%).

Выводы. Снижение показателей заболеваемости в Саратовской области подтверждает правильность выбранной тактики в отношении применения пробы с Диаскинтестом для выявления лиц с ЛТИ среди взрослого населения и проведение мероприятий по уменьшению резервуара туберкулезной инфекции. Учитывая эффективность проводимых мероприятий, целесообразно осуществлять работу с группами риска по постановке Диаскинтеста и дальнейшему обследованию в условиях общей медицинской сети. Для этого необходимо внести дополнения в действующий приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» в части использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у взрослого населения.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, внутрикожная проба, аллерген туберкулезный рекомбинантный, группы риска, туберкулез

Для цитирования: Морозова Т.И., Докторова Н.П. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска взрослого населения Саратовской области. *Медицинский совет*. 2023;17(4):92–100. https://doi.org/10.21518/ms2023-054.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Latent tuberculosis infection in risk groups of the adult population of the Saratov Region

Tatiana I. Morozova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-9960-348X, ti-morozova@yandex.ru

Natalia P. Doktorova[3], https://orcid.org/0000-0002-8890-8958, drndok@mail.ru

[1] Razumovsky Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

[2] Saratov Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 22, Volskaya St., Saratov, 410056, Russia

[3] National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. The priority of anti-tuberculosis work in the Saratov Region is the early detection of the disease and the prevention of new cases of pathology. The presence of medical and social risk factors for developing tuberculosis significantly increases the risk of developing local forms of tuberculosis, especially if patients have latent tuberculosis infection (LTBI).

Aim. To assess the prevalence of LTBI in the adult population with an increased risk of developing tuberculosis in the adult population.

Materials and methods. The design of the study is a retrospective non-comparative. The data of patients from high-risk groups for the development of the disease for the period of 2015–2019, examined using a skin test with a recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest, Generium JSC, Russia) in the Saratov Region, were analyzed.

© Морозова Т.И., Докторова Н.П., 2023

Results. 153,120 people from medical outpatient risk groups and 3,099 people from social risk groups were examined. Among adults with medical risk factors for developing tuberculosis, the largest number of positive and doubtful results of Diaskintest were recorded in patients with chronic bronchopulmonary pathology – 15.88%; among the group of those surveyed with social risk factors for developing tuberculosis – in persons released from penitentiary institutions (25.88%).
Conclusions. The decrease in incidence rates in the Saratov Region confirms the correctness of the chosen tactics regarding the use of the Diaskintest test to identify individuals with LTBI among the adult population and the implementation of measures to reduce the reservoir of tuberculosis infection. Given the effectiveness of the measures taken, it is advisable to work with risk groups for Diaskintest and further examination in a general medical network. To do this, it is necessary to make additions to the current Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 21, 2017 No. 124n "On approval of the procedure and terms for conducting preventive medical examinations of citizens in order to detect tuberculosis" regarding the use of recombinant tuberculosis allergen samples in the adult population.

Keywords: latent tuberculosis infection, intradermal test, recombinant tuberculosis allergen, risk groups, tuberculosis

For citation: Morozova T.I., Doktorova N.P. Latent tuberculosis infection in risk groups of the adult population of the Saratov Region. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):92–100. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-054.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России отмечены положительные сдвиги в эпидемиологии туберкулеза [1]. Однако эпидобстановка по данной инфекции сохраняется весьма напряженной в восточных регионах страны. Приволжский федеральный округ по благополучию эпидемической ситуации, связанной с туберкулезом, занимает 4-е место среди федеральных округов. Туберкулез в Саратовской области является важной и актуальной проблемой здравоохранения, как и в целом по Российской Федерации. В Саратовской области эпидемическая ситуация имеет позитивные тенденции, с каждым годом основные показатели распространенности специфического процесса изменяются в лучшую сторону. Туберкулез на территории Саратовской области является управляемой инфекцией за счет налаженной системы выявления, диагностики, лечения и профилактики данного специфического процесса [2].

Показатели заболеваемости и смертности в 2021 г. в Саратовской области практически в 1,5 раза ниже общероссийских показателей (заболеваемость в Саратовской области – 21,8 на 100 тыс. населения, в РФ – 31,1 на 100 тыс.; смертность в Саратовской области – 2,4 на 100 тыс., в РФ – 4,3 на 100 тыс.). Однако ядро агрессивной инфекции со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя остается на уровне РФ (случаи первичной МЛУ туберкулеза в Саратовской области – 31,7% от обследованных на МЛУ возбудителя, РФ – 33,2% от обследованных на МЛУ) [3].

Охват профилактическими осмотрами находится на высоком уровне: в 2021 г. – 87,2% (РФ – 70,8%), однако доля выявленных на профосмотрах от впервые выявленных пациентов в 2021 г. составила 69,8% (в 2020 г. – 72,2%), что обусловливает необходимость совершенствования подходов к своевременному выявлению туберкулеза. По итогам 2021 г. Саратовская область занимает 4-е место в РФ и 1-е место в Приволжском федеральном округе по охвату населения профилактическими осмотрами на туберкулез.

Во исполнение Приказа Минздрава России от 2009 г. №855 выполняется обследование лиц из групп повышенного риска по заболеванию туберкулезом[1]. Согласно нормативным документам, частота проведения профилактических осмотров – 1 раз в год, 2 раза в год, в индивидуальном порядке; представлена в *табл. 1* для разных групп[2]. По данным разных авторов, показатели заболеваемости туберкулезом в этих группах в несколько раз выше, чем среди общей популяции населения [4, 5], то есть в настоящее время можно констатировать, что основное ядро туберкулеза перемещается в группы риска.

На фоне сложной эпидемической ситуации приоритетом противотуберкулезной работы в регионе становится раннее выявление заболевания и профилактика возникновения новых случаев патологии. Наличие медико-биологических и социальных факторов риска развития туберкулеза существенно увеличивает возможность возникновения локальных форм туберкулеза, особенно при наличии у пациентов латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ).

Программы борьбы с туберкулезом в течение десятилетий были сосредоточены почти исключительно на выявленных локальных случаях туберкулеза. Очевидно, что эта стратегия сама по себе не может обеспечить элиминацию туберкулеза. Одним из компонентов стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации туберкулеза являются комплексное лечение и профилактика, ориентированные на пациента, что включает в себя своевременную диагностику туберкулеза с использованием обязательного тестирования на лекарственную чувствительность к препаратам возбудителя и систематический скрининг лиц,

[1] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29 октября 2009 г. №855 «О внесении изменения в приложение №4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109».
[2] СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 г. №2); Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

● ***Таблица 1.*** Сроки проведения профилактического осмотра в группах повышенного риска по развитию туберкулеза
● ***Table 1.*** The deadlines for the fulfilment of preventive examination in the groups at high risk for developing TB disease

Частота обследования	Группы риска	
2 раз в год	Медико-биологические	Лица с ВИЧ-инфекцией
		Лица, снятые с диспансерного наблюдения в специализированных противотуберкулезных медицинских организациях в связи с выздоровлением от туберкулеза, – в течение первых 3 лет после снятия с диспансерного наблюдения
		Лица, перенесшие туберкулез и имеющие остаточные изменения в легких, – в течение первых 3 лет с момента клинического выздоровления
		Лица, состоящие на диспансерном наблюдении (в том числе профилактическом) в наркологических и психиатрических специализированных медицинских организациях
	Социальные	Военнослужащие, проходящие военную службу по призыву
		Лица, освобожденные из мест отбывания наказания в виде лишения свободы, из мест содержания под стражей, – в течение первых 2 лет после освобождения
		Подследственные, содержащиеся в местах отбывания наказания в виде лишения свободы, в местах содержания под стражей
		Лица без определенного места жительства
		Лица, по роду своей профессиональной деятельности имеющие контакт с подозреваемыми, обвиняемыми и лицами, заключенными под стражу
1 раз в год	Медико-биологические	Взрослые, больные хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы
		Больные онкогематологическими заболеваниями
		Взрослые, больные сахарным диабетом
		Взрослые, получающие кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммунносупрессивную терапию
	Социальные	Иностранные граждане и лица без гражданства, в том числе осуществляющие трудовую деятельность на территории РФ
		Беженцы, вынужденные переселенцы
		Лица, проживающие в стационарных организациях социального обслуживания
		Работники организаций социального обслуживания
		Работники медицинских, в том числе санаторно-курортных, образовательных, оздоровительных и спортивных организаций для детей
		Сотрудники медицинских организаций, работники родильных домов
		Работники организаций по переработке и реализации пищевых продуктов, организаций бытового обслуживания населения, работники водопроводных сооружений
		Нетранспортабельные и маломобильные граждане
В индивидуальном порядке	Медико-биологические	Лица, в отношении которых имеются данные о наличии контакта с больным заразной формой туберкулеза
		Лица, у которых диагноз ВИЧ-инфекции установлен впервые
	Социальные	Лица, проживающие совместно с беременными женщинами и новорожденными
		Лица из окружения детей, имеющих измененную чувствительность к аллергенам туберкулезным, если с момента последнего обследования прошло более 6 месяцев

находившихся в контакте, и из групп повышенного риска. Стратегия определяет лечение всех лиц с туберкулезом, включая с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, социальную поддержку пациентов, организацию совместных мер борьбы с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, лечение сопутствующих заболеваний, профилактическое лечение лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом и вакцинацию против туберкулеза[3]. Для достижения этих глобальных целей необходима комплексная программа, направленная на диагностику и лечение ЛТИ как долокальных проявлений активного туберкулезного процесса.

Недавно было признано, что ЛТИ – это не стабильное состояние, а, скорее, целый спектр инфекций (например,

[3] Global Tuberculosis Programme. The End TB Strategy. Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy.

перемежающихся, транзиторных или прогрессирующих), которые могут привести к начальному, затем субклиническому и, наконец, активному заболеванию туберкулезом [6].

ЛТИ – состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза[4].

Своевременное выявление специфического процесса в группах риска обусловливает более раннее начало терапии и прогностически лучшие результаты лечения, а также уменьшает распространение туберкулеза за счет формирования менее опасного в эпидемическом плане очага инфекции. Выявление ЛТИ среди взрослого населения из групп повышенного риска по развитию заболевания позволит повысить качество оказания противотуберкулезной помощи наиболее уязвимым по туберкулезу лицам. По результатам многочисленных исследований превентивная терапия у лиц с ЛТИ существенно уменьшает риск развития у них активного локального процесса [7–9].

В настоящее время существует две методики для выявления ЛТИ:

- лабораторные тесты на высвобождение интерферона γ (IGRA-тесты (Interferon gamma release assay));
- внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР).

АТР (Диаскинтест) представляет собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, который есть только у инфекционного штамма возбудителя, в связи с чем проба с Диаскинтестом обладает высокой чувствительностью и специфичностью у взрослых [10, 11]. Эффективность Диаскинтеста доказана и в повседневной клинической практике у разных категорий пациентов [12–14]. По данным исследований, Диаскинтест сопоставим по прогностической значимости с лабораторными тестами на высвобождение интерферона (IGRA-тесты) [15, 16], которые обладают высокой диагностической возможностью в оценке вероятности развития туберкулеза [17, 18] и рекомендованы для раннего выявления туберкулезной инфекции во всем мире. Однако стоимость IGRA-тестов в настоящее время ограничивает их применение в широкой практике здравоохранения, поэтому они рекомендованы к применению при невозможности проведения внутрикожной пробы. В 2022 г. ВОЗ одобрила для раннего выявления туберкулезной инфекции новый класс кожных проб на антигены Mtb (TBST), к которым относится Диаскинтест[5].

Цель исследования – оценить распространенность ЛТИ в группах повышенного риска по развитию туберкулеза среди взрослого населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – ретроспективное несравнительное. Проанализированы данные пациентов из групп повышенного риска по развитию заболевания за период 2015–2019 гг., обследованных с применением кожной пробы с АТР (Диаскинтест, АО «Генериум», Россия).

Оценка пробы проводилась в соответствии с действующей инструкцией к препарату. При получении положительного или сомнительного результата все пациенты были обследованы согласно Порядку оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденному приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. №932н[6], методическим рекомендациям по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утвержденным приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. №951[7].

Исследование проведено в два этапа: на первом этапе оценен уровень ЛТИ среди взрослого населения в группах риска по развитию заболевания по результатам кожной пробы с Диаскинтестом за период 2015–2019 гг.; на втором этапе проведена оценка противотуберкулезных мероприятий у взрослых лиц с выявленной ЛТИ за период 2017–2019 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2015 по 2019 г. в Саратовской области с применением кожной пробы с Диаскинтестом обследовано 153 120 чел. из медицинских поликлинических групп риска и 3099 чел. из социальных групп риска.

Среди лиц с медико-биологическими факторами риска развития туберкулеза наибольшее количество положительных и сомнительных результатов Диаскинтеста зафиксировано у лиц с наличием хронической бронхолегочной патологии – 15,88% (*рис. 1*). Уровень гиперергических результатов Диаскинтеста реже всего регистрировался у лиц, принимавших иммуносупрессивную терапию (цитостатики, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты), – 0,32–0,4% соответственно.

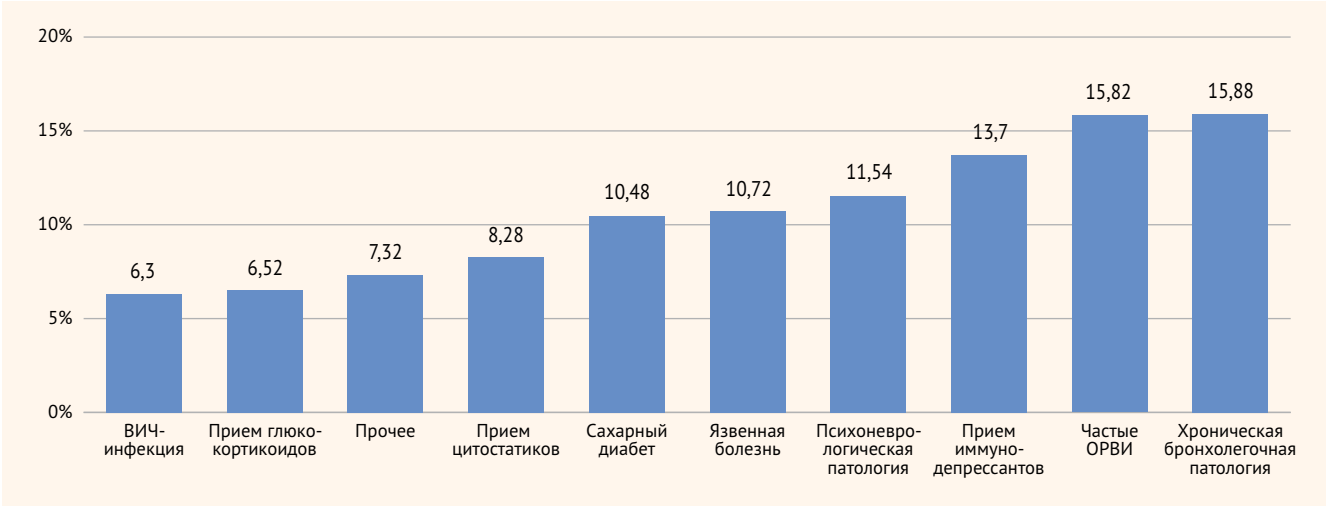
Среди группы обследованных с социальными факторами риска развития туберкулеза положительные и сомнительные результаты Диаскинтеста превалировали у лиц, освободившихся из пенитенциарных учреждений, – 25,88% (исправительно-трудовые учреждения (ИТУ)) (*рис. 2*). Среди пациентов, прибывших из ИТУ, зафиксирован и самый высокий уровень гиперергических проб с Диаскинтестом – 3,348%, на втором месте – у лиц из закрытых учреждений (социальные центры) – 2,5–1,38%. Уровень ЛТИ в динамке за пятилетний период в разных группах повышенного риска представлен в *табл. 2*.

На втором этапе исследования проведен анализ пациентов, прошедших дообследование в рамках алгоритма исключения активного туберкулеза.

Всего за три года (2017–2019) выявлено 7546 чел. с положительной пробой с Диаскинтестом из медико-биологических групп повышенного риска по развитию туберкулеза, из них у 18,3% (1383 чел.) результат был гиперергическим. Доля обследованных в 2019 г. по

[4] Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233.
[5] WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for tuberculosis infection. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347.
[6] Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом: утвержден приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. №932н. Режим доступа: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70240750.
[7] Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: утверждены приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. №951. Режим доступа: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840.

● ***Рисунок 1.*** Уровень латентной туберкулезной инфекции по результатам пробы с Диаскинтестом среди лиц с медико-биологическими факторами риска за период 2015–2019 гг. в Саратовской области, %
● ***Figure 1.*** The latent TB infection level based on the Diaskintest results among people with medical and biological risk factors for the period 2015 to 2019 in the Saratov region, %



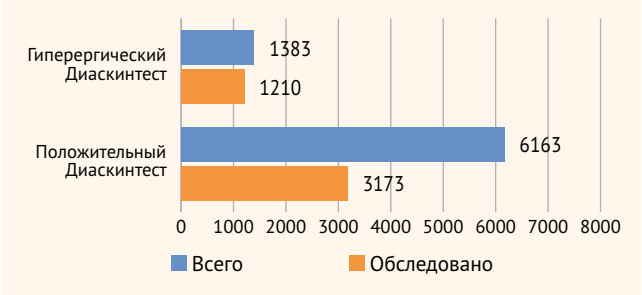
● ***Рисунок 2.*** Уровень латентной туберкулезной инфекции по результатам пробы с Диаскинтестом среди лиц с социальными факторами риска за период 2015–2019 гг. в Саратовской области, %
● ***Figure 2.*** The latent TB infection level based on the Diaskintest results among people with social risk factors for the period 2015 to 2019 in the Saratov region, %

результатам пробы с Диаскинтестом увеличилась на 49,7% (с 50,7% в 2017 г. до 75,9% в 2019 г).

Соотношение дообследованных лиц среди пациентов с положительными результатами пробы с Диаскинтестом представлено на *рис. 3*. Среди лиц с гиперергическим результатом Диаскинтеста доля обследованных составила 87%, среди лиц с положительным результатом – только 51%.

Пациенты отказывались от дообследования, в том числе микробиологического и лучевого, так как не считали себя больными туберкулезом. Профилактическое лечение получил только каждый четвертый пациент среди лиц с положительным результатом пробы с Диаскинтестом (25,5% пациентов) и в 38,5% случаев лица с гиперергическими пробами, несмотря на сделанные врачом-фтизиатром назначения профилактического курса терапии.

● ***Рисунок 3.*** Соотношение выявленных лиц с положительным результатом пробы с Диаскинтестом и дообследованных среди лиц из медико-биологических групп риска по развитию туберкулеза за период 2017–2019 гг. в Саратовской области, n
● ***Figure 3.*** The ratio of identified individuals with positive Diaskintest results to individuals further screened among people from medical and biological groups at high risk for developing TB for the period 2017 to 2019 in the Saratov region, n



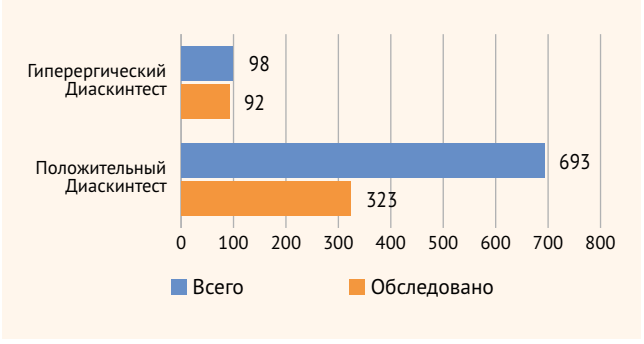
● ***Таблица 2.*** Уровень латентной туберкулезной инфекции по результатам пробы с Диаскинтестом в динамике за пятилетний период в разных группах повышенного риска за период 2015–2019 гг. в Саратовской области, %
● ***Table 2.*** Trends of changes in the latent TB infection level based on the Diaskintest results over the five-year period in different high-risk groups for the period 2015 to 2019 in the Saratov region, %

№	Группы риска	2015	2016	2017	2018	2019
Медико-биологические						
1	Сахарный диабет	5,1	8,0	9,5	6,8	5,4
2	Язвенная болезнь	2,2	7,8	9,1	8,7	6,5
3	Психоневрологическая патология	8,7	4,9	7,2	3,5	4,2
4	Частые острые респираторные вирусные инфекции	9,5	9,5	12,5	9,4	7,8
5	Хроническая бронхолегочная патология	4,2	13,9	11,8	9,6	7,6
6	Прием цитостатиков	0,0	5,3	4,2	6,1	3,7
7	Прием глюкококортикоидов	0,0	8,7	6,2	2,4	3,5
8	Прием иммунодепрессантов	0,0	3,8	19,1	11,9	0,0
9	ВИЧ-инфекция	0,0	4,9	3,6	3,1	4,7
10	Прочее	2,8	2,4	3,8	5,2	4,7
Всего		4,0	8,0	8,6	7,1	6,0
Социальные группы						
1	Лица с алкоголизмом, наркоманией	0,0	4,1	9,0	9,2	3,9
2	Прибывшие из исправительно-трудовых учреждений	83,3	9,1	5,1	8,6	2,5
3	Безработные	0,0	4,7	6,8	12,5	4,2
4	Без определенного места жительства	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	Лица, получающие помощь в социальных центрах	11,8	21	13,8	8,9	18,1
7	Мигранты	0,0	0,9	1,7	5,4	1,7
Всего		3,9	5,3	5,0	6,1	3,5

Из социальных групп повышенного риска по развитию туберкулеза с положительной пробой с Диаскинтестом выявлен 791 чел., из них у 52,5% (415 чел.) результат был гиперергическим. В 2019 г. доля обследованных по результатам пробы с Диаскинтестом увеличилась на 65,6% (с 48,3% в 2017 г. до 80% в 2019 г.), при этом доля обследованных с гиперреакцией на Диаскинтест в течение трех лет оставалась на высоком уровне (2017 – 95,6%, 2018 – 82,4%, 2019 – 100%).

Соотношение дообследованных лиц среди пациентов с положительными результатами пробы с Диаскинтестом представлено на *рис. 4*. Среди лиц с гиперергическим результатом Диаскинтеста доля обследованных составила 94%, среди лиц с положительным результатом – только 47%.

● ***Рисунок 4.*** Соотношение выявленных с положительным результатом пробы с Диаскинтестом и дообследованных среди лиц из группы социального риска по развитию туберкулеза за период 2017–2019 гг. в Саратовской области, n
● ***Figure 4.*** The ratio of identified individuals with positive Diaskintest results to individuals further screened among people at high social risk for developing TB for the period 2017 to 2019 in the Saratov region, n



Профилактическое лечение получил только каждый третий пациент среди лиц с положительным результатом пробы с Диаскинтестом (29,8% пациентов) и в 68,3% случаев лица с гиперергическими пробами по причине отказа от превентивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках нашего исследования проведена оценка уровня ЛТИ в Саратовской области в группах риска по развитию туберкулеза среди взрослого населения. Установлено, что уровень ЛТИ в медико-биологических группах риска составляет от 3,7 до 19,1% в разные годы, в социальных группах риска – 0,9–12,5%. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [4]. При этом среди медико-биологических групп риска пациенты с хронической бронхолегочной патологией представляют приоритетную группу повышенного риска по развитию туберкулеза.

Необходимо отметить, что при развитии туберкулеза на фоне уже имеющегося поражения бронхолегочной системы происходит взаимное утяжеление течения обоих заболеваний. По данным Н.В. Багишевой и др., у пациентов с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдается бóльшая частота встречаемости деструктивных форм (67,3 против 29,78%), бактериовыделения (88,46 против 51,06%), лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (46,15 против 17,02%). Риск развития туберкулеза у пациентов с ХОБЛ в 14 раз выше, чем в общей популяции, что требует оптимизации тактики ведения пациентов [19, 20].

C.H. Lee et al. проведено сравнение 23 594 пациентов с ХОБЛ и 47 188 пациентов, не имеющих ХОБЛ. Анализ регрессии Кокса показал, что возраст, мужской пол, сахарный диабет, конечная стадия заболевания почек и цирроз, а также ХОБЛ (коэффициент риска – 2,468 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,205–2,762)) были независимыми факторами риска развития туберкулеза.

Среди лиц с ХОБЛ, у которых развился туберкулез, большинство получали пероральные кортикостероиды и оральные β-агонисты [21].

При изучении проблемы выявления туберкулеза у пациентов с ХОБЛ в анамнезе и роли иммунологических кожных проб при диагностике туберкулеза у лиц, госпитализированных в пульмонологическое отделение многопрофильного стационара, И.И. Дубровская и др. установили, что пациенты с ХОБЛ и внебольничной пневмонией составляют потенциальную группу риска по развитию туберкулеза. В процессе обследования туберкулез был выявлен у 10,7% пациентов пульмонологического отделения, при этом иммунодиагностика является одним из ключевых методов диагностики туберкулезной инфекции у лиц разных возрастных групп. Уровень ЛТИ в группе пациентов с ХОБЛ составил 14,3%. Авторами сделан вывод, что для своевременной диагностики туберкулезной инфекции пациенты с обострением ХОБЛ нуждаются в комплексном дополнительном обследовании, включающем постановку Диаскинтеста [22].

По данным метаанализа 9 исследований по ХОБЛ и 2 по бронхоэктатической болезни отмечена сильная связь между наличием ХОБЛ у взрослых старше 40 лет и развитием туберкулеза (отношение шансов 3,05 (95% ДИ 2,42–3,85)) [23]. Именно поэтому в данной группе пациентов важно своевременно выявлять ЛТИ и проводить профилактические мероприятия. Применение методов иммунодиагностики в комплексном обследовании пациентов пульмонологического профиля позволит улучшить качество раннего выявления туберкулеза.

Отдельного внимания заслуживает категория лиц с ВИЧ-инфекцией. По данным Е.М. Богородской и др. [24], доля пациентов с ЛТИ, выявленной пробой с АТР, среди больных ВИЧ-инфекцией в 2016–2017 гг. составила 4,5% (95% ДИ 4,1–4,9%), что значительно выше, чем среди населения Москвы в целом (0,3–1%). Авторами отмечено, что заболеваемость туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией, прошедших превентивную химиотерапию или химиопрофилактику, – 227,7 на 100 тыс. больных ВИЧ-инфекцией (95% ДИ 62–582). Это значение в 14 раз меньше, чем у больных ВИЧ-инфекцией с уровнем $CD4^+$ менее 350 кл/мм^3, не прошедших профилактическое лечение, – 3332 на 100 тыс. (95% ДИ 2681–4089) [24]. Уровень ЛТИ по результатам пробы с АТР, по данным наших наблюдений, составил 6,3%. Некоторыми авторами отмечено, что диагностическая ценность различных иммунологических тестов может значительно отличаться в зависимости от уровня иммуносупрессии [25]. Е.А. Бородулина и др. показали эффективность лабораторного метода Т-СПОТ.ТБ в выявлении ЛТИ у взрослых пациентов в Самарской области [26]. Высокая эффективность IGRA-тестов у ВИЧ-инфицированных лиц отмечена по результатам метаанализа, проведенного Y. Ma et al. [27]. В работе A.C. Pettit et al. [28] показано, что методика ELISPOT (тест Т-СПОТ.ТБ) имеет более высокую положительную прогностическую значимость для этой категории пациентов.

В обзоре литературы Д.А. Кудлая [29] представлены данные исследований, подтверждающих высокую эффективность скринингового обследования с помощью пробы с АТР при выявлении туберкулеза и ЛТИ у лиц, принимающих блокаторы фактора некроза опухоли α, при ревматоидных заболеваниях и воспалительных заболеваниях кишечника. В работе С.Е. Борисова и др. [30] отмечено, что проведение проб с АТР позволяет сократить показания к превентивной противотуберкулезной терапии с 86 до 25–30% на этапе скрининга и с 80 до 21% – на этапе мониторинга за счет исключения наличия в организме человека активно метаболизирующей микобактериальной популяции. По данным авторов, случаи заболевания отмечены только у пациентов, не принимавших превентивную химиотерапию.

Среди лиц с отягощенным социальным статусом по результатам нашего исследования наиболее значимой по уровню наличия ЛТИ и повышенному риску развития активного туберкулеза определена группа лиц, прибывших из ИТУ, что также согласуется с данными других авторов. По данным И.С. Лапшиной и др. [5], лица из СИЗО (следственный изолятор) и ФСИН (Федеральная служба исполнения наказаний) также относятся к приоритетным группам риска по развитию туберкулеза. При этом можно предположить, что после освобождения из мест лишения свободы они не встают на учет в противотуберкулезные организации и, соответственно, не проходят скрининг в установленном порядке [5]. По данным Л.В. Белоконовой и др. [31], лица в пенитенциарных учреждениях имеют сочетание нескольких факторов риска развития туберкулеза, что и обусловливает у них высокий уровень ЛТИ. Согласно действующим нормативным документам, этой группе лиц рекомендовано проведение лучевого обследования 2 раза в год. Учитывая данные исследований, представляется необходимым проведение у этих пациентов иммунодиагностики с целью проведения профилактических мероприятий и предупреждения развития заболевания, для чего необходимо взаимодействие между противотуберкулезными организациями ФСИН и гражданского сектора.

По данным А.А. Шурыгина и др. [32], уровень ЛТИ в закрытых учреждениях стационарного типа составляет 5,8%. Авторы отмечают, что микроскопическое исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии у нетранспортабельных и маломобильных постояльцев стационарных учреждений социального обслуживания является малоинформативным методом выявления туберкулеза и должно применяться в сочетании с пробой с Диаскинтестом. Применение иммунодиагностики у постояльцев этих учреждений позволяет выявить группы высокого риска в 6,6% случаев по развитию активного туберкулеза и своевременно провести профилактические мероприятия.

Полученные нами результаты согласуются с анализами исследований других авторов и подтверждают, что выявление ЛТИ среди взрослого населения является приоритетным прежде всего среди лиц из групп повышенного риска по развитию заболевания для предотвращения

перехода ЛТИ в активную локальную форму туберкулеза. По результатам многочисленных исследований, превентивная терапия у лиц с ЛТИ существенно уменьшает риск развития у них туберкулезного процесса [7–9].

ВЫВОДЫ

Снижение показателей заболеваемости в Саратовской области подтверждает правильность выбранной тактики в отношении применения пробы с АТР (Диаскинтест) для выявления лиц с ЛТИ среди взрослого населения и проведение мероприятий по уменьшению резервуара туберкулезной инфекции.

Учитывая эффективность проводимых мероприятий, работу с группами риска по постановке Диаскинтеста и дальнейшему обследованию целесообразно осуществлять в условиях общей медицинской сети. Для этого необходимо внести дополнения в действующий Приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» в части использования пробы с АТР (Диаскинтест) у взрослого населения.

Поступила / Received 18.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2023
Принята в печать / Accepted 11.03.2023

Список литературы / References

1. Нечаева О.Б., Сон И.М., Эйсмонт Н.В. Перспективы и возможности развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2012;(1). Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/391/30/lang,ru/.
Nechayeva O.B., Son I.M., Eismont N.V. The prospects and capabilities of anti-tuberculosis service in the Russian Federation: discussion. *Social Aspects of Population Health.* 2012;(1). (In Russ.) Available at: http://vestnik.mednet.ru/content/view/391/30/lang,ru/.
2. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Динамика основных эпидемических показателей по туберкулезу в Саратовской области. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2014;10(2):289–293. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/2014_02_289-293.pdf.
Danilov A.N., Morozova T.I., Doktorova N.P. Dynamics of the main epidemic indicators of tuberculosis in the Saratov region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2014;10(2):289–293. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/2014_02_289-293.pdf.
3. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Кучерявая Д.А. и др. *Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2020–2021 гг. (статистические материалы).* М.: Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава РФ; 2022. 92 с.
Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhailova Yu.V., Golubev N.A., Kucheryavaya D.A. et al. *Resources and activities of TB organizations of the Russian Federation in 2020–2021 (statistical materials).* Moscow: National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health; 2022. 92 p. (In Russ.)
4. Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В., Белиловский Е.М., Рощупкина О.М. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска у взрослого населения города Москвы, 2012–2016 гг. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2017;(2):10–15. Режим доступа: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/002_tub0217.pdf.
Bogorodskaya E.M., Slogotskaya L.V., Belilovsky E.M., Roshchupkina O.M. Latent tuberculosis infection in risk groups in the adult population of Moscow, 2012–2016. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases.* 2017;(2):10–15. (In Russ.) Available at: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/002_tub0217.pdf.
5. Лапшина И.С., Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю. Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области. *Туберкулез и болезни легких.* 2022;100(11):20–28. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28.
Lapshina I.S., Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu. Groups at high risk of developing respiratory tuberculosis among adult population of Kaluga Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;100(11):20–28. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28.
6. Zellweger J.P., Sotgiu G., Corradi M., Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav.* 2020;111(3):170–183. https://doi.org/10.23749/mdl.v111i3.9983.
7. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Dev Immunol.* 2011:814943. https://doi.org/10.1155/2011/814943.
8. Andersen P., Doherty T.M., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med.* 2007;13(5):175–182. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.03.004.
9. Mack U., Migliori G.B., Sester M., Rieder H.L., Ehlers S., Goletti D. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009;33(5):956–973. https://doi.org/10.1183/09031936.00120908.
10. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Демин А.В. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. *Российский медицинский журнал.* 2009;(1):52–56. Режим доступа: https://www.medlit.ru/j/rmj/rmj090152.htm.
Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovsky P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Demin A.V. et al. A new skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2009;(1):52–56. (In Russ.) Available at: https://www.medlit.ru/j/rmj/rmj090152.htm.
11. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Медников Б.Л. и др. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест® для диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2009;86(2):11–16. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12195092.
Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Rudykh I.V., Shuster A.M., Martyanov V.A., Mednikov B.L. et al. Clinical studies of a new skin test Diaskintest® for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2009;86(2):11–16. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12195092.
12. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(Suppl. 2):S65. https://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7.
13. Shovkun L.A., Aksenova V.A., Kudlay D.A., Sarychev A.M. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Respir J.* 2018;52(Suppl. 62):PA2733. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2733.
14. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2020;99(3):121–129. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129.
Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2020;99(3):121–129. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129.
15. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга. *Туберкулез и болезни легких.* 2016;94(5):5–16. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16.
Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M. Comparative description of immunological tests for tuberculous infection detection. Mass screening opportunities. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016;94(5):5–16. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16.
16. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Panteleev A., Manina V., Zinchenko U. et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int J Mycobacteriol.* 2018;7(1):32–39. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_17_18.
17. Diel R., Loddenkemper R., Niemann S., Meywald-Walter K., Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):88–95. https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0974OC.
18. Rangaka M.X., Wilkinson K.A., Glynn J.R., Ling D., Menzies D., Mwansa-Kambafwile J. et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):45–55. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70210-9.

19. Багишева Н.В., Мордык А.В., Руденко С.А., Неганова Ю.А., Неганова Н.А. Сравнительные аспекты течения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с ХОБЛ, у пациентов старше 50 лет. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;(3):73–77. Режима доступа: http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2015-god/sravnitelnye-aspekty-techenija-vpervye-vyjavlennogo-tuberkuleza-izolirovannogo-i-prii-ego-sochetanii-s-hobl-u-pacientov-starshe-50-let/506/12.pdf.
Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A., Neganova Yu.A., Neganova N.A. Comparative aspects of the course of newly diagnosed tuberculosis, isolated and in combination with COPD, in patients older than 50 years. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2015;(3):73–77. (In Russ.) Available at: http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2015-god/sravnitelnye-aspekty-techenija-vpervye-vyjavlennogo-tuberkuleza-izolirovannogo-i-prii-ego-sochetanii-s-hobl-u-pacientov-starshe-50-let/506/12.pdf.
20. Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(4):329–331. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-i-hobl-problemy-komorbidnosti/viewer.
Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberculosis and COPD: problems of comorbidity. *Medical News of North Caucasus*. 2014;9(4):329–331. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/2014_02_289-293.pdf.
21. Lee C.H., Lee M.C., Shu C.C., Lim C.S., Wang J.Y., Lee L.N., Chao K.M. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:194. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-194.
22. Дубровская И.И., Багишева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2020;30(3):305–311. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311.
Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaya E.Yu., Bakhshieva L.I. Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2020;30(3):305–311. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311.
23. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D., Lecca L., Marks G.B. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015;32:138–146. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016.
24. Богородская Е.М., Мазус А.И., Синицын М.В., Краснова С.В., Голохвастова Е.Л., Белиловский Е.М. и др. Эпидемиологическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(2):4–15. Режима доступа: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/001_tub218.pdf.
Bogorodskaya E.M., Mazus A.I., Sinitsyn M.V., Krasnova S.V., Golokhvastova E.L., Belilovsky E.M. et al. Epidemiological effectiveness of the organization of prevention and early detection of tuberculosis among patients with HIV infection. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2018;(2):4–15. (In Russ.) Available at: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/001_tub218.pdf.
25. Синицын М.В., Богородская Е.М., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М. Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в городе Москве. *Туберкулез и социально значимые болезни*. 2017;(2):42–49. Режима доступа: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/007_tub0217.pdf.
Sinitsyn M.V., Bogorodskaya E.M., Ayusheeva L.B., Belilovsky E.M. Latent tuberculosis infection among HIV-infected persons in the city of Moscow. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(2):42–49. (In Russ.) Available at: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/007_tub0217.pdf.
26. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П., Калашникова Е.В. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология*. 2021;42(4):395–402. https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402.
Borodulina E.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N., Gladunova E.P., Kalashnikova E.V. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya*. 2021;42(4):395–402. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395-402.
27. Ma Y., Xu Y., Cao X., Chen X., Zhong Y. Diagnostic value of interferon-γ release assay in HIV-infected individuals complicated with active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e204. https://doi.org/10.1017/S0950268821001953.
28. Pettit A.C., Stout J.E., Belknap R., Benson C.A., Séraphin M.N., Lauzardo M. et al. Optimal Testing Choice and Diagnostic Strategies for Latent Tuberculosis Infection Among US-Born People Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2278–e2284. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1135.
29. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74
Kuday D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74.
30. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(6):42–50. Режима доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16860556.
Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Guntupova L.D., Kulikovskaya N.V. Screening and monitoring of tuberculosis infection in rheumatological patients receiving genetically engineered biological preparations. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(6):42–50. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16860556
31. Белоконова Л.В., Коломиец В.М., Девянин П.А. Факторы риска развития туберкулеза при формировании эпидемической ситуации в пенитенциарных учреждениях. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(6):7–10. https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(6).7-10.
Belokonova L.V., Kolomiets V.M., Devyanin P.A. Risk factors for the development of tuberculosis during the formation of an epidemic situation in penitentiary institutions. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2018;11(6):7–10. (In Russ.) https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(6).7-10.
32. Шурыгин А.А., Перминова И.В., Ковтун А.А., Плотников В П., Новикова Е.Г., Кудлай Д.А. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного в комплексном профилактическом обследовании на туберкулез постояльцев учреждений социального обслуживания с круглосуточным пребыванием. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):42–47. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-42-47.
Shurygin A.A., Perminova I.V., Kovtun A.A., Plotnikov V.P., Novikova E.G., Kudlay D.A. Tuberculous recombinant allergen as a part of preventive examination for tuberculosis among patients of 24-hour social service institutions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(7):42–47. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-42-47.

Информация об авторах:

Морозова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; главный врач, Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 410056, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 22; ti-morozova@yandex.ru

Докторова Наталья Петровна, к.м.н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; drndok@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana I. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, Razumovsky Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; Chief Physician, Saratov Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 22, Volskaya St., Saratov, 410056, Russia; ti-morozova@yandex.ru

Natalia P. Doktorova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Scientific Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Combined Infections, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; drndok@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-069

Оригинальная статья / Original article

Эффективность применения лумакафтора / ивакафтора у взрослых пациентов с муковисцидозом на протяжении года лечения

С.А. Красовский[1,2]✉, sa_krasovsky@mail.ru, **Р.У. Кагазежев[1], О.Г. Зоненко[3], Д.Ф. Сергиенко[4], Н.С. Бутюгина[5] , М.Ю. Гущин[6]**

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

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

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

[4] Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

[5] Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина; 109472, Россия, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23

[6] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цурюпы, д. 3

Резюме

Введение. Муковисцидоз – тяжелая системная полиорганная экзокринопатия, тяжесть состояния в 95% случаев обусловлена глубиной поражения органов дыхания. Разрабатываемые на протяжении более чем 50 лет средства симптоматического контроля позволили улучшить выживаемость, однако средняя продолжительность жизни при муковисцидозе (МВ) продолжает быть значительно ниже общепопуляционной. Наиболее многообещающей является таргетная терапия, в результате которой восстанавливается функция хлорного канала. Лумакафтор / ивакафтор – первый препарат таргетной терапии, зарегистрированный в России.

Цель. Оценить влияние терапии лумакафтором / ивакафтором на респираторную функцию, микробиологический профиль, нутритивный и кислородный статус, а также объем вынужденной антибактериальной терапии у взрослых больных МВ.

Материалы и методы. 39 взрослых пациентов с МВ принимали препарат лумакафтор / ивакафтор в течение года. Точками оценки эффективности терапии являлась динамика показателей функции внешнего дыхания: $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, показателей потового теста, нутритивного и кислородного статуса, объема антибактериальной терапии. Оценивалась переносимость препарата. Медиана возраста пациентов 28,9 (11,3) года. 6 пациентов (15,4%) не смогли продолжить терапию в связи с развитием различных нежелательных побочных реакций.

Результаты. На фоне приема препарата лумакафтор / ивакафтор в течение 1–1,5 мес. медиана прироста ФЖЕЛ составила 2,9 (4,1)%, $ОФВ_1$ – 3,1 (4,1)%, снижение хлоридов пота на 21 (27) ммоль/л. Через 12 мес. лечения медиана прироста ФЖЕЛ составила 2,3 (3,6)%, $ОФВ_1$ – 2,4 (3,8)%, увеличение ИМТ на 0,6 (0,6) кг/м^2 и двукратное снижение частоты вынужденной антибактериальной терапии. Отмечено достоверное увеличение показателей ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ и снижение хлоридов пота на 1-м мес. лечения и увеличение $ОФВ_1$, ИМТ и снижение необходимости в вынужденной антибактериальной терапии через 12 мес. лечения.

Заключение. Первый опыт длительного применения патогенетической терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор взрослым пациентам с МВ в России продемонстрировал ожидаемый положительный эффект на респираторную функцию и изменение нутритивного статуса, снижение необходимости в вынужденной антибактериальной терапии и невысокую частоту побочных реакций.

Ключевые слова: муковисцидоз, лумакафтор /ивакафтор, респираторная функция, нутритивный статус, таргетная терапия, патогенетическое лечение

Для цитирования: Красовский С.А., Кагазежев Р.У., Зоненко О.Г., Сергиенко Д.Ф., Бутюгина Н.С., Гущин М.Ю. Эффективность применения лумакафтора / ивакафтора у взрослых пациентов с муковисцидозом на протяжении года лечения. *Медицинский совет.* 2023;17(4):102–108. https://doi.org/10.21518/ms2023-069.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor in 1-year therapy of cystic fibrosis in adult patients

Stanislav A. Krasovskiy[1,2]✉, sa_krasovsky@mail.ru, **Rezuan U. Kagazezhev[1], Oxana G. Zonenko[3], Diana F. Sergienko[4], Natalya S. Butyugina[5], Mikhail Y. Gushchin[6]**

[1] Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

[2] Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

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

© Красовский С.А., Кагазежев Р.У., Зоненко О.Г., Сергиенко Д.Ф., Бутюгина Н.С., Гущин М.Ю., 2023

[4] Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia
[5] Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Skryabin; 23, Akademik Skryabin St., Moscow, 109472, Russia
[6] Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 3, Tsuryupa St., Moscow, 117418, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis is a severe systemic multiorgan exocrinopathy, the severity of the condition in 95% cases is caused by the depth of respiratory organ damage. Symptom management drugs that were developed over more than 50 years allowed to improve survival, but average life expectancy in cystic fibrosis (CF) remains well below the general population average. Targeted therapy is the most promising treatment, which restores the chloride channel function. Lumacaftor/ivacaftor is the first targeted therapy drug authorized in Russia.

Aim. To evaluate the effect of lumacaftor/ivacaftor therapy on the respiratory function, microbiological profile, nutritional and oxygen status, as well as the rescue antibiotic therapy coverage in adult patients with CF.

Materials and methods. 39 adult patients with CF received lumacaftor/ivacaftor for one year. The therapy effectiveness endpoints included the changes in indices of the pulmonary function tests: FEV_1, FVC, FEV_1/FVC, sweat test results, nutritional and oxygen status, antibiotic therapy coverage. The tolerability of the drug was assessed. The median age of patients was 28.9 (11.3) years. 6 patients (15.4%) discontinued therapy due to different adverse reactions.

Results. The median increase in FVC was 2.9 (4.1)%, in FEV_1 – 3.1 (4.1)%, sweat chloride decreased by 21 (27) mmol/l during 1–1.5-month lumacaftor/ivacaftor therapy. After 12-month therapy, the median increase in FVC was 2.3 (3.6)%, in FEV_1 – 2.4 (3.8)%, BMI increased by 0.6 (0.6) kg/m^2 and the frequency of rescue antibiotic therapy decreased by half. The patients showed a significant increase in FVC and FEV[1] indices and a decrease in sweat chloride after 1-month therapy and an increase in FEV_1 indices, BMI vales as well as a reduced need for rescue antibiotic therapy after 12-month therapy.

Conclusion. The first experience with a long-term pathogenetic therapy with lumacaftor/ivacaftor in adult patients with CF in Russia demonstrated the expected positive effect on the respiratory function and changes in nutritional status, a reduced need for rescue antibiotic therapy, and low rates of adverse reactions.

Keywords: cystic fibrosis, lumacaftor/ivacaftor, respiratory function, nutritional status, targeted therapy, pathogenetic therapy

For citation: Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U., Zonenko O.G., Sergienko D.F., Butyugina N.S., Gushchin M.Y. Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor in 1-year therapy of cystic fibrosis in adult patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(4):102–108. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-069.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое системное генетическое заболевание, которое характеризуется полиорганностью и аутосомно-рецессивным типом наследования. Патологические процессы затрагивают респираторный тракт, лор-органы, систему пищеварения и печень, а также репродуктивную функцию. Формирующаяся дыхательная недостаточность и осложнения со стороны органов дыхания в основном определяют общую тяжесть течения заболевания и большую часть смертельных исходов при МВ [1, 2].

В патогенезе МВ ведущим является нарушение функционирования ответственного за ионный транспорт хлорного канала, синтез которого регулируется геном *CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* – регулятор проводимости белка муковисцидоза*)*. Возникающие нарушения электролитного обмена приводят к обезвоживанию и тем самым к повышению вязкости секрета экзокринных желез и формированию различных патологических процессов в органах-мишенях. В легких это нарушение нормальной эвакуации бронхиального секрета, что вызывает задержку патогенных микроорганизмов и дальнейшее развитие гнойного бронхита и бронхоэктазов; в поджелудочной железе развивается расширение протоков, заполненных вязким содержимым, с уплощением эпителия и замещением ацинусов жировой или соединительной тканью; в печени закупорка печеночных протоков ведет к воспалительной инфильтрации с разрастанием междольковой соединительной ткани и формированием мелкоузлового билиарного цирроза у части пациентов; двусторонняя атрофия или обструкция семявыводящих протоков у подавляющего большинства мужчин, больных МВ [1, 2].

В настоящее время описано более 2000 патологических вариантов гена *CFTR,* 401 из них является клинически значимыми, т. е. доказанно вызывает развитие заболевания[1]. Условно патогенные варианты разделялись на 5 классов в зависимости от влияния на функционирование хлорного канала [3]. В последующем были выделены 6 и 7 классы. Разграничение продолжает быть условным, т. к. для многих вариантов описаны свойства разных классов [4].

Муковисцидоз описан в 1938 г. американским патологоанатомом Дороти Андерсен [1]. С тех пор лечение МВ продолжает быть трудоемким с точки зрения медикаментозной терапии и организационных мероприятий. Поэтапное внедрение в схему терапии панкреатических ферментов, антибиотиков (впоследствии и ингаляционных), отхаркивающих, бронхолитиков, противовоспалительного лечения, кислородотерапии, гипералиментации, кинезитерапии, трансплантации легких и печени привело к безусловным успехам в лечении этого тяжелого заболевания [1, 2, 4]. Результатом стало увеличение

[1] The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2). Available at: https://www.cftr2.org.

выживаемости и качества жизни, а также значительное увеличение доли взрослых пациентов. Несмотря на эти успехи, к началу XXI столетия МВ представлял собой заболевание с все еще ограниченной продолжительностью жизни, значительно ниже общепопуляционной [5].

Принципиально новым и многообещающим направлением в лечении МВ является внедрение патогенетической (таргетной) терапии, основной задачей которой является восстановление функции хлорного канала на апикальной поверхности клеток экзокринных желез. Созданные препараты таргетной терапии условно разделены на корректоры: лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор и потенциатор – ивакафтор. Корректоры увеличивают количество полноценного белка *CFTR* на мембране экзокринной железы, а потенциатор улучшает открытие сформированного хлорного канала [6–9].

Широкое разнообразие выявленных патогенных вариантов гена *CFTR* определяет отсутствие универсального патогенного механизма на функцию хлорного канала, что в свою очередь диктует различные подходы к таргетной терапии. Так, для большого количества генетических вариантов III–IV класса, а также для некоторых вариантов II и V класса одобрен потенциатор ивакафтор, в настоящее время разрешенный к применению для 97 патогенных вариантов гена *CFTR* с 4-месячного возраста. Другие препараты представляют собой комбинации потенциатора ивакафтора с корректорами тезакафтором и тезакафтором и элексакафтором. Тезакафтор / икакафтор применим у пациентов носителей хотя бы одного из 154 патогенных вариантов с 6-летнего возраста. Также данный препарат одобрен для гомозигот по варианту *F508del*. Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор применим у пациентов носителей одного из 177 генетических вариантов, включая вариант *F508del,* разрешен с 6 лет. Эффективность и безопасность данных лекарств доказана многочисленными исследованиями [6–9]. До 2021 г. опыт применения таргетной терапии в нашей стране сводится к единичным опубликованным случаям [10–12]. Первым доступным препаратом патогенетического лечения в России стал лумакафтор / ивакафтор, зарегистрированный 17 декабря 2020 г. Лумакафтор / ивакафтор является первым по времени создания комбинированным препаратом, включающим сочетание корректора и потенциатора, одобрен FDA в 2015 г. В настоящее время лумакафтор / ивакафтор рекомендован для применения у пациентов с МВ с генотипом *F508del / F508del* старше 1 года. В дальнейшем выяснено, что наличие комплексного аллеля *L467F* в сочетании с вариантом *F508del* приводит к резистентности терапии лумакафтором / ивакафтором, поэтому в «Клинические рекомендации по диагностике и лечению муковисцидоза» внесен пункт о необходимости обследования всех пациентов, которым планируется данное лечение на комплексный аллель *L467F* [13].

Цель – оценить влияние терапии лумакафтором / ивакафтором на респираторную функцию, микробиологический профиль, нутритивный и кислородный статус, а также объем вынужденной антибактериальной терапии у взрослых больных муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 39 взрослых пациентов (из них 24 женщины) с МВ в возрасте от 18,7 до 40,6 года, наблюдающихся в НИИ пульмонологии ФМБА России и ГКБ имени Д.Д. Плетнёва ДЗМ. Старт терапии большинства пациентов датируется ноябрем 2021 г., при этом 2 пациентки начали лечение в 2018 и 2020 гг. Всем больным до начала лечения было проведено исследование на наличие комплексного аллеля *L467F*, биохимическое исследование и клинический анализ крови. За 2 нед. до старта терапии отменена системная антибактериальная терапия. Условием начала лечения было клинически стабильное состояние пациентов. Все пациенты продолжали принимать базисное лечение согласно современным рекомендациям.

Ключевой точкой оценки эффективности терапии являлась динамика показателей функции внешнего дыхания: $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за первую секунду), ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, показателей потового теста, нутритивного статуса, объема антибактериальной терапии и микробного инфицирования респираторного тракта. Потовый тест проводился на аппарате «Нанодакт» по стандартной методике. Положительными считались показатели выше 80 ммоль/л, отрицательными – менее 30 ммоль/л, значения между 30 и 80 ммоль/л расценивались как пограничные. Также оценивалась динамика сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2).

Прием препарата лумакафтор / ивакафтор осуществлялся согласно инструкции по 2 таблетки (200 мг/125 мг) 2 раза в день с жиросодержащей пищей. Для оценки переносимости первые несколько дней с пациентами поддерживалась ежедневная телефонная связь.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS22. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах), оценка динамики показателей осуществлялась с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Отдельно оценивалась динамика показателей через 1,0–1,5 мес. терапии (функция дыхания, нутритивный статус, потовый тест), а также динамические изменения к концу первого года лечения (респираторная функция, антропометрические данные, микробное инфицирование респираторного тракта, частота применения системных антибактериальных препаратов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика группы до старта терапии

Медиана возраста пациентов – 28,9 (11,3) года, срока установления диагноза – 2,9 (6,3) года. Медиана ИМТ составила 19,7 (6,0) кг/м^2, ФЖЕЛ – 75,0 (54)% от должного, $ОФВ_1$ – 45,0 (36,0)% от должного, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ 50,0 (21,5)%, SpO_2 95 (4,5)%. У всех пациентов показатели потового теста находились в пределах «положительных» значений, медиана показателя потового теста составила 121 (12,0) ммоль/л. 4 пациента в связи с развитием гипоксемической

дыхательной недостаточности находились на кислородотерапии, 3 из них включены в лист ожидания на трансплантацию легких.

Дыхательные пути 2 пациентов (1,4%) были инфицированы *S.aureus*, у 26 больных доминирующим патогеном явилась *P.aeruginosa,* а у 4 (2,9%) – *Achromobacter spp.* Дыхательные пути 6 больных (4,3%) были инфицированы *B.cepacia complex*. У одной пациентки выявлен микобактериоз легких, вызванный *M.abscessus,* наряду с наличием в респираторном тракте *P.aeruginosa*.

Ни у одного пациента не выявлен комплексный аллель *L467F,* в показателях биохимического и общего анализа крови не обнаружено изменений, препятствующих началу лечения. Среди пациентов не было ни одного пациента, заболевание которого осложнилось циррозом печени. У 4 пациентов ранее диагностирован сахарный диабет, однако на фоне инсулинотерапии достигнута компенсация гликемии.

Объем проведения системной антибактериальной терапии на протяжении года до старта лечения составил в среднем 4 курса антибиотиков в год (межквартильный размах – 3), у 8 пациентов (20,5%) частота проведения антибиотиков составила 6 курсов в год и более.

6 пациентов от общего числа (15,4%) не смогли продолжать начатую терапию в связи с развитием побочных нежелательных реакций. Из них у 2 отмечено развитие схваткообразных болей в животе, в дальнейшем после отмены препарата и прекращения побочной реакции – рецидив болевого синдрома на фоне попытки возобновления приема препарата. У 2 пациентов развитие одышки на фоне повторяющихся эпизодов бронхоспазма, усиление бронхолитической терапии и попытки снизить дозу без должного эффекта. Также 2 пациента отказались от дальнейшего приема препарата на 3-м и 5-м месяце лечения в связи с развитием постепенного дыхательного дискомфорта на фоне продолжающегося бронхоспазма при сомнительных положительных клинических эффектах от лечения. Почти треть пациентов (12 человек) в первые дни приема лумакафтора / ивакафтора отмечала изменение реологических свойств мокроты, улучшение откашливания и увеличение ее объема.

Медиана продолжительности приема лумакафтора / ивакафтора составила 12 (6) мес., 20 пациентов принимали препарат продолжительностью не менее 12 мес.

1–1,5 месяца лечения

24 пациентам были оценены дыхательная функция и антропометрические данные через 1–1,5 мес. от старта терапии. Показатели респираторной функции составили: ФЖЕЛ 78,0 (53,3)% от должного, $ОФВ_1$ 47,9 (37,2)% от должного, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ 51,8 (22,2)%, SpO_2 96 (4,7)%. Среди 24 пациентов респираторная функция увеличилась у 19 (79,2%) больных. Медиана прироста ФЖЕЛ составила 2,9 (4,1)%, аналогичный прирост $ОФВ_1$ составил 3,1 (4,1)%. Отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ выросло в среднем на 1,5%, SpO_2 на 1%, а средние показатели ИМТ не изменились.

Показатели потового теста были оценены у 20 пациентов, медиана показателей через 1–1,5 мес. лечения составила 99 (25,5) ммоль/л.

Хлориды пота снизились у 17 из 20 пациентов, медиана снижения составила 21 (27,0) ммоль/л. У 8 пациентов потовый тест снизился более чем на 20 ммоль/л и из них у 3 – более чем на 30 ммоль/л. Только у одного пациента показатели потового теста снизились до пограничных.

Достоверные изменения отмечены для динамики хлоридов потового теста ($p = 0,017$), увеличения показателей $ОФВ_1$ ($p = 0,032$), ФЖЕЛ ($p = 0,043$) и SpO_2 ($p = 0,042$).

12 месяцев лечения

У 16 пациентов были оценены респираторная функция, нутритивный статус, микробиологический пейзаж респираторного тракта и объем проводимой терапии через 12 мес. от старта терапии.

Показатели респираторной функции составили: ФЖЕЛ 77,1 (52,3)% от должного, $ОФВ_1$ 47,3 (37,0)% от должного, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ 50,8 (22,2)%, SpO_2 96 (5,1)%. Среди 16 пациентов респираторная функция увеличилась по сравнению с началом терапии у 13 (81,3%) больных, при этом у 9 пациентов отмечались выше показатели ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ на точке 1–1,5 мес. лечения по сравнению с точкой 12 мес. Медиана прироста ФЖЕЛ через 12 мес. лечения по сравнению со стартом терапии составила 2,3 (3,6)%, а $ОФВ_1$ – 2,4 (3,8)%. Отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ выросло в среднем на 1,5%, SpO_2 – на 1%. Ни у одного из пациентов не разрешилась гипоксемическая дыхательная недостаточность, в том числе среди этих пациентов один погиб вследствие выраженного обострения бронхолегочной инфекции на фоне инфекции *B.cepacia complex*.

ИМТ через 12 мес. лечения увеличился до 20,4 кг/м^2, прирост массы тела отмечен у 12 пациентов, а более чем на 3 кг – у 7 больных. Медиана прироста ИМТ составила 0,6 (0,6) кг/м^2.

Характер инфицирования респираторного тракта у большинства пациентов не претерпел существенных изменений, однако у одного пациента произошла эрадикация *P.aeruginosa* при предшествующем хроническом инфицировании.

Частота вынужденных курсов антибактериальной терапии на протяжении 1 года лечения снизилась до 2 (1) курсов в год, что меньше чем до старта терапии ($p = 0,01$), также достоверной явилась динамика $ОФВ_1$ ($p = 0,046$) и ИМТ ($p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2021 г. в России стартовало патогенетическое лечение, которое является самым многообещающим и перспективным в терапии МВ, надеждой большинства пациентов теперь не только в мире, но и в России.

Настоящее проведенное исследование на достаточной группе пациентов является первой работой в России по оценке эффективности таргетной терапии у взрослых больных МВ.

Зарегистрированный FDA в июне 2015 г. препарат лумакафтор / ивакафтор открыл перспективы для патогенетической коррекции самого частого генотипа в мире – *F508del / F508del*, носителем которого являются несколько десятков тысяч человек во всем мире. Предварила

регистрацию серия рандомизированных исследований на больных группах пациентов, в результате которых продемонстрированы эффективность и безопасность данной комбинации корректора и потенциатора [8, 9, 14–24].

Самые масштабные плацебоконтролируемые исследования III фазы (TRANSPORT и TRAFFIC) были проведены у пациентов в возрасте ⩾12 лет, с $ОФВ_1$ от 40 до 90% от должного на протяжении 24-недельного периода, в ходе которых общее количество участников, получивших активный препарат, составило 1108 пациентов (549 и 559 пациентов соответственно).

Было выявлено умеренное, но статистически значимое ($p < 0,001$) среднее абсолютное улучшение $ОФВ_1$ на 2,6–4,0% от должного по сравнению с плацебо через 24 нед., что соответствовало средней относительного прироста от 4,3 до 6,7% ($p < 0,001$) [15]. Показатели прироста респираторной функции сопоставимы с нашим исследованием.

У пациентов, получавших лумакафтор /ивакафтор, отмечалось статистически значимое улучшение ИМТ – от 0,24 до 0,28 кг/м^2 ($p < 0,001$) и снижение частоты легочных обострений на 30–39% по сравнению с плацебо. Частота госпитализаций ($p < 0,001$) или использование внутривенных антибиотиков ($p < 0,001$) также были ниже в группах лумакафтора / ивакафтора, чем в группе плацебо [14]. Отличительной чертой нашего исследования явился больший прирост ИМТ, что вероятно связано с более глубоким его исходным снижением и, возможно, соответственно, более лучшим ответом на патогенетическое лечение.

В тех же исследованиях продемонстрировано, что терапия лумакафтором / ивакафтором не отличалась от плацебо по профилю безопасности. Частота серьезных нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и лумакафтора / ивакафтора. По данным объединенного анализа исследований TRAFFIC и TRANSPORT, серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 28,6% пациентов в группе плацебо и у 17,3–22,8% пациентов в группах лумакафтор / ивакафтор. Во всех группах инфекционное легочное обострение было наиболее частым серьезным нежелательным явлением (встречалось у 24,1% пациентов в группе плацебо и у 13,0% пациентов в объединенной группе лумакафтор / ивакафтор) [14].

Необходимо отметить, что, несмотря на несоизмеримость численности выборки, результаты нашего исследования повторяют основные результаты протоколов TRAFFIC и TPANSPORT по влиянию на респираторную функцию, нутритивный статус, оценку переносимости и объема антибактериальной терапии. Динамика снижения хлоридов пота сопоставима с другими исследованиями, в которых оценивался этот показатель. Так, в исследовании F. Ratjen et al. отмечено снижение хлоридов пота по сравнению с группой плацебо на 20,8 ммоль/л (95% ДИ: от -23,4 до -18,2, $p < 0,0001$), а в работе S.Y. Graeber et al. уровень хлорида пота снизился в среднем на 17,8 ммоль/л после 8–16 нед. лечения [17, 18].

Отличительной особенностью больных в нашем исследовании является то, что почти половина пациентов имела $ОФВ_1$ менее 40% от должного. Именно 28,9% из аналогичной группы пациентов, по выводам работы P.R. Burgel, прекращали лечение в связи с развитием нежелательных побочных реакций, что значительно выше чем среди пациентов с $ОФВ_1$ 40–90% от должного и с $ОФВ_1$ более 90%, где эти доли составили 16,4 и 17,5% соответственно [20]. Так и в нашей работе отказались от дальнейшей терапии всего лишь 15,4% больных, несмотря на доминирование пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый опыт длительного применения патогенетической терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор взрослым пациентам с МВ в России продемонстрировал ожидаемый эффект на респираторную функцию и изменение нутритивного статуса, снижение необходимости в вынужденной антибактериальной терапии и невысокую частоту побочных реакций.

Поступила / Received 28.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2023
Принята в печать / Accepted 20.02.2023

Список литературы / References

1. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519–2531. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с. Режим доступа: https://gamaleya.org/about/elektronnaya-biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/.
Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ.) Available at: https://gamaleya.org/about/elektronnaya-biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/.
3. Dechecchi M.C., Tamanini A., Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med*. 2018;6(17):334. https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.48.
4. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):662–674. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
5. Corriveau S., Sykes J., Stephenson A. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):574–578. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000520.
6. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58–65. https://doi.org/10.1183/09059180.00008412.
7. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P., Lands L.C., McKone E.F., Polineli D. et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809–1819. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639.
8. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226–236. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):226–236. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
9. Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):558–566. https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2363.
Kashirskaya N.Yu., Petrova N.V., Zinchenko R.A. Clinical Efficacy and Safety of Ivacaftor/Lumacaftor Combination in Patients with Cystic Fibrosis: International Studies Review. *Current Pediatrics*. 2021;20(6S):558–566. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2363.

10. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология.* 2017;27(2):298–301. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301.
Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Pulmonologiya.* 2017;27(2):298–301 (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301.
11. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология.* 2019;29(2):235–238. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonologiya.* 2019;29(2):235–238 (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
12. Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Опыт применения лумакафтора/ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(4):101–108. https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.4.12.
Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F. Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(4):101–108. (In Russ.) https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.4.12.
13. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология.* 2021;31(2):135–146. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu., Sherman V.D., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu. et al. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis" (2020). *Pulmonologiya.* 2021;31(2):135–146. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
14. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., Marigowda G., Huang X., Cipolli M. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220–231. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547.
15. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2405–2412. https://doi.org/10.2147/DDDT.S153719.
16. Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B., Marigowda G., Tian S., Waltz D. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):107–118. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
17. Ratjen F., Hug C., Marigowda G., Tian S., Huang X., Stanojevic S. et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557–567. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30215-1.
18. Graeber S.Y., Dopfer C., Naehrlich L., Gyulumyan L., Scheuermann H., Hirtz S. et al. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(11):1433–1442. https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1983OC.
19. McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G., Liu F., Tian S., Owen C.A. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(4):325–335. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30460-0.
20. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R., Mely L., Prevotat A., Murris-Espin M. et al. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros.* 2021;20(2):220–227. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.012.
21. Boyle M.P., Bell S.C., Konstan M.W., McColley S.A., Rowe S.M., Rietschel E. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):527–538. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70132-8.
22. Chilvers M.A., Davies J.C., Milla C., Tian S., Han Z., Cornell A.G. et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):721–732. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30517-8.
23. Southern K.W., Murphy J., Sinha I.P., Nevitt S.J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD010966. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub3.
24. Aalbers B.L., Hofland R.W., Bronsveld I., de Winter-de Groot K.M., Arets H.G.M., de Kiviet A.C. et al. Females with cystic fibrosis have a larger decrease in sweat chloride in response to lumacaftor/ivacaftor compared to males. *J Cyst Fibros.* 2021;20(1):e7-e11. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.05.004.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Красовский С.А.**
Концепция и дизайн исследования – **Красовский С.А., Сергиенко Д.Ф.**
Написание текста – **Красовский С.А., Кагазежев Р.У.**
Сбор и обработка материала – **Гущин М.Ю., Зоненко О.Г., Кагазежев Р.У.**
Обзор литературы – **Бутюгина Н.С.**
Анализ материала – **Красовский С.А, Гущин М.Ю., Бутюгина Н.С.**
Статистическая обработка – **Красовский С.А.**
Редактирование – **Сергиенко Д.Ф., Зоненко О.Г.**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Красовский С.А.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Stanislav A. Krasovskiy**
Study concept and design – **Stanislav A. Krasovskiy, Diana F. Sergienko**
Text development – **Stanislav A. Krasovskiy, Rezuan U. Kagazezhev**
Collection and processing of material – **Mikhail Y. Gushchin, Rezuan U. Kagazezhev, Oxana G. Zonenko**
Literature review – **Natalya S. Butyugina**
Material analysis – **Stanislav A. Krasovskiy, Mikhail Y. Gushchin, Natalya S. Butyugina,**
Statistical processing – **Stanislav A. Krasovskiy**
Editing – **Diana F. Sergienko, Oxana G. Zonenko**
Approval of the final version of the article – **Stanislav A. Krasovskiy**

Информация об авторах:

Красовский Станислав Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1; https://orcid.org/0000-0001-9642-0947; sa_krasovsky@mail.ru

Кагазежев Резуан Уматиевич, аспирант лаборатории муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0009-0009-2500-663X

Зоненко Оксана Григорьевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-9142-2318; o.zonenko@mail.ru
Сергиенко Диана Фикретовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; https://orcid.org/0000-0002-0875-6780; gazken@rambler.ru
Бутюгина Наталья Сергеевна, студент факультета биологии и экологии, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина; 109472, Россия, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; akimarochkamiroke@mail.ru
Гущин Михаил Юрьевич, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цурюпы, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-1041-8561; guschin.michail@yandex.ru

Information about the authors:

Stanislav A. Krasovskiy, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Cystic Fibrosis Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Leading Research Associate of the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9642-0947; sa_krasovsky@mail.ru
Rezuan U. Kagazezhev, Postgraduate Student of the Cystic Fibrosis Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0009-0009-2500-663X
Oxana G. Zonenko, Teaching Assistant of the Academician V.A. Tabolin Hospital Paediatrics Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9142-2318; o.zonenko@mail.ru
Diana F. Sergienko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Intermediate Level Paediatrics, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0875-6780; gazken@rambler.ru
Natalya S. Butyugina, Student of the Department of Biology and Ecology, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Skryabin; 23, Akademik Skryabin St., Moscow, 109472, Russia; akimarochkamiroke@mail.ru
Mikhail Y. Gushchin, Senior Research Associate of the Clinical Morphology Laboratory, Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 3, Tsuryupa St., Moscow, 117418, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1041-8561; guschin.michail@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-089

Обзорная статья / Review article

Место противокашлевых препаратов при лечении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа

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

Острый кашель, спровоцированный вирусной инфекцией верхних дыхательных путей, является во всем мире наиболее распространенным симптомом среди детей и взрослых. Он обусловливает серьезные экономические и социальные проблемы как для отдельных пациентов и их семей, так и для системы здравоохранения в целом. До сих пор не существует эффективного фармакологического средства, способного повлиять на все основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе острого кашля при острых респираторных вирусных инфекциях. Этим обстоятельством отчасти объясняется увеличение числа случаев затяжного течения острых респираторных инфекций, когда кашель принимает черты подострого или постинфекционного. В целях оптимизации лечения кашля активно исследуется патофизиология этого симптома. Вирусная инфекция провоцирует острый кашель вследствие различных раздражителей, главным из которых является секрет дыхательных путей, непосредственно воздействующий на рефлексогенные участки слизистой оболочки. Играют важную роль также медиаторы воспаления, влияющие на периферические сенсорные окончания, локализованные в дыхательных путях. Медиаторы воспаления провоцируют и постинфекционную гиперреактивность бронхов – важный компонент патогенеза постинфекционного кашля. Также в последнее время исследователи все больший интерес уделяют роли произвольного или осознанного компонента кашля, который реализуется благодаря кортикальному ответу на афферентную информацию из рецепторов, расположенных в верхних дыхательных путях. Эта гипотеза объясняет неэффективность противокашлевых препаратов центрального действия при сухом кашле, обусловленном вирусной инфекцией, и расширяет возможности применения противокашлевых средств периферического действия, представителем которых является леводропропизин. Помимо воздействия на нервные окончания, препарат также оказывает влияние на медиаторы воспаления, что усиливает его способность разрывать «порочный круг» этого симптома, предотвращать развитие постинфекционного кашля и способствовать реабилитации бронхиального дерева. Эффективность и безопасность леводропропизина продемонстрирована в клинических исследованиях как у детей, так и у взрослых.

Ключевые слова: острый кашель, мукоцилиарная система, патогенез, терапия, противокашлевые средства периферического действия, леводропропизин

Для цитирования: Фесенко О.В. Место противокашлевых препаратов при лечении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Медицинский совет.* 2023;17(4):109–115. https://doi.org/10.21518/ms2023-089.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Role of antitussive agents in the treatment of acute respiratory viral infections and influenza

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

Viral upper respiratory infection (VURI)-associated acute cough is the most common symptom worldwide among children and adults. It causes serious economic and social problems both for individual patients, patients' families, and the health care system as a whole. There is still no effective pharmacological agent capable of interfering with all the main pathophysiological mechanisms involved in VURI-associated acute cough. This circumstance partly explains the increased prevalence of the prolonged course of acute respiratory infections, when the cough takes on the features of subacute or post-infectious course. The pathophysiology of this symptom is being actively investigated to optimize the treatment of cough. A viral infection provokes an acute cough induced by various irritative stimuli, the main one being secretions from the respiratory tract, which directly acts on reflexogenic areas of the mucosa. Inflammatory mediators also play an important role, acting on the peripheral sensory terminations of airways. Inflammatory mediators also induce post-infectious bronchial hyperreactivity, which is an important component of the pathogenesis of post-infectious cough. Recently, researchers are becoming increasingly interested in the role of the voluntary or conscious cough component, which is implemented due to the cortical response to afferent information from the receptors of the upper respiratory tract. This hypothesis explains the ineffectiveness of central antitussive agents in patients with viral infection-associated dry cough and expands the possibilities of peripheral antitussive agents represented by levodropropizine. In addition to the action on nerve endings, the agent also affects inflammatory mediators,

© Фесенко О.В., 2023

which enhances its ability to break the "vicious circle" of this symptom, prevents the development of post-infectious cough and promotes rehabilitation of the bronchial tree. The efficacy and safety of levodropropizine has been demonstrated in clinical trials in both children and adults.

Keywords: acute cough, mucociliary system, pathogenesis, therapy, antitussive agents of peripheral action, levodropropizin

For citation: Fesenko O.V. Role of antitussive agents in the treatment of acute respiratory viral infections and influenza. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):109–115. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-089.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель чаще всего определяют как вынужденный маневр выдоха, обычно при закрытой голосовой щели, который сопровождается характерным звуком [1]. Прежде всего, кашель является защитным физиологическим рефлексом, предназначенным для выведения избыточного секрета из дыхательных путей или удаления инородных аспирированных частиц. Частота проявления кашля в качестве ежедневного физиологического рефлекса у здоровых детей составляет в среднем 11 раз (диапазон 1–34) в день [2].

Главной характеристикой кашля в качестве патологического симптома является его продолжительность [3]. Обычно острый кашель длится менее 4 нед., тогда как хронический – более 8 нед. [4]. Кашель продолжительностью от 3 до 8 нед. определяют как постинфекционный или подострый. Также кашель может быть влажным (продуктивным) или сухим (раздражающим) [5, 6].

Острый кашель чаще всего обусловлен острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом. Неизменно ОРВИ встречается очень часто во всех возрастных группах. Эпидемиологические исследования показали, что острый кашель в среднем длится 14 дней [7]. У взрослых пациентов наблюдаются 2–5 эпизодов острого кашля в год, а у школьников– от 7 до 10. При этом общая продолжительность кашля у детей может достигать до 140 дней в году [8], поэтому острый кашель является наиболее распространенным респираторным симптомом во всем мире [9], характеризуясь серьезным социально-экономическим бременем. Так, острый кашель является причиной более 50% новых обращений пациентов в учреждения первичной медико-санитарной помощи и является основным поводом консультаций в аптечной практике [10]. Наибольшие проблемы острый кашель, связанный с ОРВИ и гриппом, вызывает у младенцев и пожилых пациентов.

Эпидемиология постинфекционного кашля противоречива, что отражает сложность патогенеза этого состояния. По данным отечественной литературы, встречается от 11 до 25% случаев, среди детей распространенность постинфекционного кашля во время эпидемий ОРВИ достигает 50% [11].

Таким образом, подход к лечению острого и подострого кашля представляет собой актуальную проблему современной медицины.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАШЛЯ

Кашель – это физиологическая реакция на раздражение дыхательных путей, играющая фундаментальную роль в защите дыхательных путей и поддержании их проходимости. Кашель выполняет две основные функции: (1) предотвращает попадание пищи и жидкости в нижние дыхательные пути, (2) способствует удалению секрета, который вследствие избыточного количества или реологических характеристик превышает транспортную способность мукоцилиарной системы к выведению из дыхательных путей. Кашель может возникать произвольно или рефлекторно в ответ на раздражитель [12].

В последнее время активно исследуется гипотеза о двух отдельных путях, контролирующих кашель, – безусловном (рефлекторном) и сознательном (*рис.*) [13].

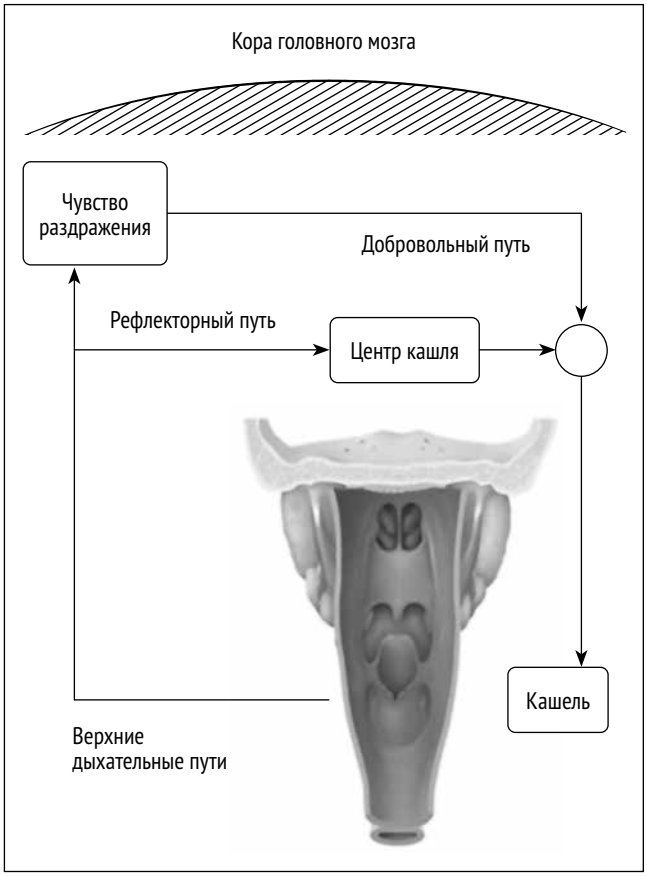
Рефлекторный (безусловный) кашель требует периферической провокации с формированием сенсорного пути передачи, достигающего ствола головного мозга. Этот тип кашля возникает независимо от какого-либо сознательного контроля со стороны коры головного мозга. Он представляет основной защитный рефлекс и был продемонстрирован на экспериментальных моделях при децеребрации животного или глубоком наркозе.

Исследователи все больший интерес уделяют произвольному или осознанному компоненту кашля и его предвестнику. Предвестник кашля является важным компонентом для поддержания адекватной защиты дыхательных путей. Раздражение верхних дыхательных путей, вызванное воспалением слизистой оболочки, достигает коры головного мозга и провоцирует кашель. При этом большую роль играет кортикальный ответ на афферентную информацию из рецепторов, расположенных в области верхних дыхательных путей [14]. Исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии у здоровых добровольцев продемонстрировали, что ощущение «предкашля», вызываемое капсаицином, связано с активацией в различных высших областях мозга, что позволяет предположить, что кортикальная нейронная сеть воспринимает раздражение дыхательных путей и модулирует кашель [15]. Компоненты этой высшей структуры мозга также включают в себя тормозные механизмы, которые могут осознанно или подсознательно быть задействованными для подавления нейронной обработки кашля головным мозгом [16].

Между этими двумя крайними механизмами (рефлекторным и сознательным) находится «промежуточная» зона контроля кашля, которая может зависеть не только от характера раздражителя, но и от различных поведенческих особенностей, которые могут быть усилены или подавлены сознательно. Кашель при ОРВИ и гриппе, вероятно, соответствует именно этой области. Это подтверждается, с одной стороны, способностью здоровых людей и пациентов, переносящих ОРВИ и грипп, осознанно подавлять кашель, спровоцированный капсаицином [17]. При этом 98% пациентов отметили наличие предвестников кашля. Этот механизм контроля частично объясняет низкую эффективность при кашле, связанном с ОРВИ, кодеин-содержащих препаратов. В частности, было продемонстрировано, что кодеин не превосходит при остром кашле большинство традиционно используемых лекарственных средств [18].

В то же время почти 2/3 пациентов с острым кашлем на фоне ОРВИ не смогли самостоятельно контролировать кашель. Эта способность может быть напрямую связана с интенсивностью и продолжительностью вирусной патологии и состоянием слизистой оболочки до болезни. Нормальный защитный кашлевой рефлекс несколько усиливается при ОРВИ и гриппе, поэтому кашель возникает спонтанно, даже без факта попадания секрета в дыхательные пути.

● ***Рисунок.*** Гипотеза о двух путях контроля кашля – безусловном (рефлекторном) и сознательном
● ***Figure.*** A hypothesis that proposes two ways of cough control: unconditioned (reflex) and voluntary



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО КАШЛЯ ПРИ ОРВИ И ГРИППЕ

Эпителий верхних дыхательных путей глотки богато иннервирован сенсорными волокнами [19]. Они представляют «оголенные» нервные окончания без присутствия какой-либо специализированной формы терминального рецептора. Терминальные нервные ветви блуждающего нерва и языкоглоточного нерва образуют чрезвычайно плотное сплетение в слизистой оболочке носо- и ротоглотки, где была обнаружена наибольшая плотность чувствительных рецепторов. Эти плотно иннервированные области соответствуют мощной рефлексогенной области, запускающей глотание и защитные рефлексы верхних дыхательных путей [20]. Поскольку кашель является важным механизмом защиты и очищения нижних дыхательных путей, выдвинуто предложение о том, что сенсорные области, ответственные за инициацию глотания, играют важную роль и в возникновении кашля [20].

Так, в одном из исследований было продемонстрировано то, что стимуляция нервного сплетения глотки провоцирует либо глотание, либо кашель [14]. Механическая провокация, постназальный затек и болюсное введение воды в глотку вызывают сильный кашель у животных и людей, в то время как капсаицин не всегда вызывает кашель при выборочном нанесении на слизистую.

ОРВИ и грипп вызывают острый кашель вследствие различных раздражителей, непосредственно воздействующих на рефлексогенные участки слизистой оболочки. В патогенезе кашля играют роль также медиаторы воспаления, влияющие на сенсорные окончания, локализованные в дыхательных путях и усиливающие ощущение предвестников кашля [21]. Информация, поступающая из верхних дыхательных путей, может быть закодирована в осознание раздражения дыхательных путей, что, в свою очередь, может способствовать кашлю, завершенному для очистки дыхательных путей.

Возможные механизмы, с помощью которых кашель может быть вызван и поддерживаться во время ОРВИ и гриппа, это: (1) воспалительный процесс, вызванный респираторной инфекцией, которая посредством медиаторов воспаления вызывает гиперреактивность, как локальную, так и системную, (2) механическое раздражение, вызванное оттоком слизи из носоглотки [21]. Эти механизмы могут взаимно усиливать и пролонгировать кашель. Сохранение кашля у части пациентов с ОРВИ и гриппом может быть связано со снижением пороговой дозы стимула, необходимой для возникновения состояния «предкашля» и, следовательно, фактического кашля. Вследствие этого любой внешний раздражитель, например изменение условий окружающей среды (холодный, сухой и/или загрязненный воздух), легко провоцирует кашель. При этом кашлевой рефлекс может проявляться и поддерживаться даже в ответ на раздражители, которые в нормальных условиях не вызывают этот симптом [22].

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО КАШЛЯ

Несмотря на активные разработки новых противокашлевых препаратов, которые проводят фармацевтические компании, существует общее понимание того, что эффективное и безопасное лекарство от кашля по-прежнему остается неудовлетворенной медицинской потребностью [23, 24].

Ряд исследований и метаанализов, выполненных в последнее время, продемонстрировали отсутствие убедительной эффективности по снижению частоты и выраженности кашля у широкого круга препаратов, традиционно используемых как у детей, так и взрослых [9, 25–28]. Большая часть работ, подтверждающих эффективность той или иной медикаментозной терапии при остром кашле, выполнена несколько десятилетий назад и является низкого качества. К сожалению, на сегодняшний день мало рандомизированных контролируемых исследований по этой теме [1].

В одном из них, посвященном изучению кашля, связанного с ОРВИ, сравнивали эффективность кодеина в разовой дозе 30 мг (4 раза в день в течение 4 дней) с плацебо. При этом кодеин не продемонстрировал большего эффекта, чем сироп плацебо, ни при объективной оценке кашля исследователем, ни при самооценке кашля пациентами [18]. Схожие результаты были получены в другом аналогичном исследовании. Пероральный прием кодеина в дозе 50 мг не продемонстрировал преимуществ по сравнению с сиропом плацебо у 82 участников, оцениваемых в параллельных группах [13].

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований не выявил преимуществ среди широкой группы препаратов (монтелукаст, сальбутамол, ипратропия бромид, флутиказона пропионат, будесонид, кодеин), используемых для лечения подострого кашля. В то же время у 14% пациентов регистрировались побочные эффекты [24].

Полученные данные свидетельствуют об особенностях патогенеза постинфекционного кашля, которые, как правило, не затрагивают центральные механизмы. В формировании порочного круга важную роль играет постинфекционная гиперреактивность бронхов, обусловленная медиаторами воспаления.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВОДРОПРОПИЗИНА ПРИ ОСТРОМ И ПОДОСТРОМ КАШЛЕ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ОРВИ И ГРИППОМ

Все противокашлевые препараты по механизму своего действия подразделяются на препараты центрального и периферического действия. Препараты центрального действия (наркотические и ненаркотические) угнетают кашлевой центр продолговатого мозга. Наркотические противокашлевые средства при длительном применении могут вызывать привыкание и пристрастие, поэтому в настоящее время предпочтение все чаще отдается противокашлевым средствам периферического действия, уменьшающим рефлекторную стимуляцию кашля путем влияния на его афферентный компонент [23].

Одним из таких препаратов является леводропропизин – неопиатное соединение, применяемое для лечения кашля с 1988 г. под торговым названием левопронт [23]. В доклинических исследованиях на животных было показано, что леводропропизин обладает периферическим действием, по-видимому, включающим сенсорные нейропептиды. Принято считать, что препарат действует на уровне нервных окончаний, подавляя высвобождение нейропептидов путем ингибирования проведения нервных импульсов по С-волокнам, и не блокирует их действия на уровне рецепторов. Тем самым леводропропизин разрывает «порочный круг» патологического кашля.

На экспериментальных моделях была показана способность леводропропизина в дозозависимом режиме предотвращать бронхоконстрикторный эффект капсаицина, в то же время он не оказывал действия в отношении бронхоспазма, индуцированного тахикининами (субстанцией Р). Эти данные демонстрируют способность леводропропизина противодействовать феномену гиперреактивности и связанному с ним воспалительному процессу [29].

Проведены и другие исследования, свидетельствующие о противовоспалительном эффекте препарата. В частности, на экспериментальных моделях было показано, что леводропропизин ингибирует пропотевание плазмы, индуцированное капсаицином. При этом он оказывает действие на постсинаптическом уровне и проявляет селективность в отношении нейропептидов. Противовоспалительное действие леводропропизина усиливает его потенциальную роль при инфекционных заболеваниях дыхательных путей как в остром периоде, так и на этапе реабилитации [30].

Периферический характер действия леводропропизина подтверждается отсутствием влияния на дыхательный центр мозга у пациентов с гиперкапнией и гипоксемией. У этих пациентов препарат не оказывает влияния на содержание двуокиси углерода и кислорода в крови [31, 32].

Леводропропизин также подавляет высвобождение гистамина в дыхательных путях, способствуя уменьшению интенсивности и частоты кашля. Эта особенность препарата обосновывает его использование при постинфекционном кашле. Способность модулировать активацию С-волокон позволила предположить, что это соединение может способствовать не только предотвращению кашля, но и обладает мощной бронхолитической активностью. Так, в клинических исследованиях с участием пациентов, страдающих бронхиальной астмой, леводропропизин частично подавлял бронхоспазм, вызванный аэрозольным воздействием на слизистую бронхов дистиллированной воды и специфических аллергенов. Однако он не оказывал влияния на бронхоспазм, индуцированный метахолином. Эти результаты свидетельствуют о том, что для препарата характерна способность частично подавлять высвобождение гистамина

и нейропептидов, а также то, что он не обладает антихолинергическим действием. В ряде исследований показано, что леводропропизин не влияет на дыхательные движения и сердечно-сосудистую систему [33].

Одно из первых крупных исследований по оценке эффективности и безопасности леводропропизина было выполнено в Италии в период с 1988 по 1995 г. Оно включило 1 300 пациентов в возрасте от одного года до 90 лет, получавших лечение леводропропизином [34]. Было показано, что у пациентов с сухим непродуктивным кашлем эффективность соединения леводропропизина составляет 98%. Выявляемые побочные эффекты были незначительны и носили временный характер [34].

В последующие годы во многих странах было выполнено несколько исследований, подтвердивших эффективность и безопасность препарата.

В 2015 г. были опубликованы данные метаанализа клинических исследований леводропропизина и его сравнение с различными препаратами. Леводропропизин продемонстрировал статистически значимое превосходство с точки зрения общей эффективности в отношении снижения интенсивности кашля, в т. ч. частоты ночных пробуждений [35]. Леводропропизин проявил качества хорошо переносимого периферического противокашлевого препарата, в то время как средства от кашля центрального действия вызывают серьезные побочные эффекты, что существенно ограничивает их использование в широкой клинической практике. На основании полученных данных руководство Американского колледжа пульмонологов рекомендует при остром бронхите использовать препараты, подавляющие периферический кашель, такие как леводропропизин. Подчеркивается, что леводропропизин характеризуется существенными преимуществами по сравнению с противокашлевыми препаратами центрального действия, такими как кодеин и декстрометорфан [36].

В настоящее время большое внимание уделяется тому факту, что общеупотребительные противокашлевые средства, используемые для лечения детей, не подтверждаются адекватными данными об их эффективности и безопасности препаратов. Таким образом, симптоматическая терапия кашля у детей оказывается особенно сложной задачей с ограниченными терапевтическими возможностями. Эффективность и хорошая переносимость леводропропизина у детей была продемонстрирована в нескольких открытых клинических исследованиях. Сравнение проводилось с центральными противокашлевыми препаратами центрального действия. Эффективность разных подходов в лечении острого кашля была изучена на примере 70 детей в возрасте от 2 мес. до 14 лет (средний возраст – 4,6 года), переносящих ОРВИ [37]. Леводропропизин (2 мг/кг в день), разделенный на 3 приема в течение 5 дней или более, продемонстровал клиническое улучшение у 69 из 70 пациентов, при этом было зарегистрировано 3 легких и преходящих побочных явления. В более широком клиническом исследовании с участием 180 пациентов в возрасте от 6 мес. до 12 лет (средний возраст – 5,9 года), получавших лечение в течение 1 нед., эффективность была хорошей или очень хорошей у 94% пациентов. Во время лечения были отмечены 8 (4,4%) нежелательных явления [38]. В двойном слепом сравнительном клиническом исследовании у детей в возрасте 2–14 лет с непродуктивным кашлем по разным причинам 128 пациентов получали леводропропизин, 122 пациента – дропропизин. Частота кашля была значительно снижена в первый день в обеих группах, так же как и количество ночных пробуждений из-за кашля. Улучшение продолжалось в течение 2 дней после окончания приема препарата. Неблагоприятные события были зарегистрированы у 11 пациентов, получавших леводропропизин, и у 16 пациентов, получавших дропропизин [39]. Влияние острого кашля, связанного с ОРВИ, и результаты противокашлевого лечения в рутинной педиатрической практике были оценены [40] в обсервационном исследовании. Большая группа детей (1–15 лет) была включена в исследование, 221 ребенок принимал противокашлевые препараты: леводропропизин (n = 101), центральные противокашлевые средства (n = 60), клоперастин (n = 51), кодеин (n = 9); контрольная группа (n = 80) не получала никакого лечения. Через 6 дней терапии динамика кашля была проанализирована у 241 ребенка. Результаты показали, что все противокашлевые препараты снижали интенсивность и частоту кашля, но полное разрешение кашля оказалось значительно эффективнее у леводропропизина по сравнению с противокашлевыми средствами центрального действия (47% против 28% соответственно, p = 0,0012). В метаанализе 4 клинических исследований леводропропизина [40], включавших в общей сложности 780 пациентов с целью оценки общей сравнительной эффективности леводропропизина в педиатрической популяции, продемонстрировано статистически значимое различие (p = 0,0044) в общей противокашлевой эффективности в пользу леводропропизина по сравнению с противокашлевыми препаратами центрального действия (кодеин, клоперастин, декстрометорфан) с точки зрения снижения интенсивности, частоты кашля и ночных пробуждений. Эти результаты также подтвердили благоприятное соотношение «польза/риск» леводропропизина при лечении кашля у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый и подострый кашель на фоне ОРВИ и гриппа является наиболее частым симптомом. Он представляет серьезное медико-социальное и экономическое бремя как для отдельных пациентов и их семей, так и для системы здравоохранения в целом. До сих пор не существует эффективного фармакологического средства, способного повлиять на все основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе острого кашля на фоне разных этапов вирусной инфекции. В целях оптимизации лечения этого распространенного симптома на протяжении последних лет активно исследуется его патофизиология. Воспалительный процесс слизистой оболочки, обусловленный респираторной инфекцией,

и механическое раздражение, вызванное оттоком слизи из носоглотки, длительное время рассматривались в качестве единственных факторов патогенеза острого кашля. Однако они не объясняли неэффективности противокашлевых препаратов центрального действия, которая была подтверждена несколькими плацебо-контролируемыми исследованиями. Современная гипотеза острого и подострого кашля при ОРВИ и гриппе рассматривает 2 механизма патогенеза – безусловный и осознанный, что расширяет возможность применения противокашлевых средств периферического действия. Наиболее изученным препаратом этой группы является леводропропизин (левопронт). Дополнительные противовоспалительные свойства молекулы, подтвержденные многочисленными экспериментальными исследованиями, обосновывают назначение препарата для лечения подострого (постинфекционного) кашля. Эффективность и безопасность леводропропизина доказана многими клиническими исследованиями, выполненными как у детей, так и у взрослых. Результаты обобщены в метаанализы, которые демонстрируют статистически значимое превосходство леводропропизина над препаратами центрального действия.

Поступила / Received 18.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2023
Принята в печать / Accepted 15.03.2023

Список литературы / References

1. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children [published correction appears in Thorax. *Thorax*. 2008;63(3 Suppl.):iii1–iii15. https://doi.org/10.1136/thx.2007.077370.
2. Gibson P.G., Simpson J.L., Ryan N.M., Vertigan A.E. Mechanisms of cough. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(1):55–61. https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000027.
3. Munyard P., Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child*. 1996;74(6):531–534. https://doi.org/10.1136/adc.74.6.531.
4. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl.):260S–283S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
5. Galway N.C., Shields M.D. The child with an incessant dry cough. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:58–64. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002.
6. Gilchrist F.J. An approach to the child with a wet cough. *Paediatr Respir Rev*. 2019;31:75–81. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002.
7. Cohen H.A., Rozen J., Kristal H., Laks Y., Berkovitch M., Uziel Y. et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):465-471. https://doi.org/10.1542/peds.2011–3075.
8. Chang A.B., Harrhy V.A., Simpson J., Masters I.B., Gibson P.G. Cough, airway inflammation, and mild asthma exacerbation. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):270–275. https://doi.org/10.1136/adc.86.4.270.
9. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137.
10. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(1 Suppl.):i1–i24. https://doi.org/10.1136/thx.2006.065144.
11. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Коростелев С.А., Митюк А.М. Постинфекционный кашель: основные заблуждения и возможности современной терапии. *Лечебное дело*. 2015;(1):76–82. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_76.pdf
Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Korostelev S.A., Mityuk A.M. Postinfectious cough: myths and real practice. *Lechebnoe Delo.* 2015;(1):76–82. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_76.pdf
12. Keller J.A., McGovern A.E., Mazzone S.B. Translating Cough Mechanisms Into Better Cough Suppressants. *Chest*. 2017;152(4):833–841. https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.016.
13. Freestone C., Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol*. 1997;49(10):1045–1049. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1997.tb06039.x.
14. Wheeler-Hegland K., Pitts T., Davenport P.W. Cortical gating of oropharyngeal sensory stimuli. *Front Physiol*. 2010;1:167. https://doi.org/10.3389/fphys.2010.00167.
15. Grace M.S., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Pre-clinical studies in cough research: role of Transient Receptor Potential (TRP) channels. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(5):498–507. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.02.007.
16. Mazzone S.B., McLennan L., McGovern A.E., Egan G.F., Farrell M.J. Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):327–332. https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1856OC.
17. Eccles R., Dicpinigaitis P., Turner R.B., Druce H.M., Adeleke M., Mann A.L. Characterization of urge to cough and cough symptoms associated with the common cold: results of a US internet survey. *Postgrad Med*. 2016;128(5):485–491. https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1185376.
18. Eccles R., Morris S., Jawad M. Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Clin Pharm Ther*. 1992;17(3):175–180. https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1992.tb01289.x.
19. Steele C.M., Miller A.J. Sensory input pathways and mechanisms in swallowing: a review. *Dysphagia*. 2010;25(4):323–333. https://doi.org/10.1007/s00455-010-9301-5.
20. Mu L., Sanders I. Sensory nerve supply of the human oro- and laryngopharynx: a preliminary study. *Anat Rec*. 2000;258(4):406–420. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(20000401)258:4<406::AID-AR9>3.0.CO;2-5.
21. Dicpinigaitis P.V., Bhat R., Rhoton W.A., Tibb A.S., Negassa A. Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation. *Respir Med*. 2011;105(4):615–618. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.002.
22. Mazzone S.B. An overview of the sensory receptors regulating cough. *Cough*. 2005;1:2. https://doi.org/10.1186/1745-9974-1-2.
23. Dicpinigaitis P.V. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):116–124. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01198.x.
24. Dicpinigaitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. https://doi.org/10.1124/pr.111.005116.
25. Speich B., Thomer A., Aghlmandi S., Ewald H., Zeller A., Hemkens L.G. Treatments for subacute cough in primary care: systematic review and meta-analyses of randomised clinical trials. *Br J Gen Pract*. 2018;68(675):e694–e702. https://doi.org/10.3399/bjgp18X698885.
26. Yoder K.E., Shaffer M.L., La Tournous S.J., Paul I.M. Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(7):633–640. https://doi.org/10.1177/0009922806291014.
27. Anderson-James S., Marchant J.M., Acworth J.P., Turner C., Chang A.B. Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):CD008888. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008888.pub2.
28. 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.
29. Yamawaki I., Geppetti P., Bertrand C., Huber O., Daffonchio L., Omini C., Nadel J.A. Levodropropizine reduces capsaicin- and substance P-induced plasma extravasation in the rat trachea. *Eur J Pharmacol*. 1993;243(1):1–6. https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90159-f.
30. Daffonchio L., Hernandez A., Melillo G., Clavenna G., Omini C. Effectiveness of levodropropizine against cigarette smoke-induced airway hyperreactivity: possible mechanism. *Eur J Pharmacol*. 1993;228(5-6):257–261. https://doi.org/10.1016/0926-6917(93)90058-x.
31. Goldman R.D. Codeine for acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2010;56(12):1293–1294. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156892.
32. Lavezzo A., Melillo G., Clavenna G., Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol*. 1992;5(2):143–147. https://doi.org/10.1016/0952-0600(92)90033-d.
33. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther*. 1997;10(2):89–96. https://doi.org/10.1006/pupt.1997.0083.

34. Zanasi A., Lanata L., Fontana G., Saibene F., Dicpinigaitis P., De Blasio F. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):19. https://doi.org/10.1186/s40248-015-0014-3.
35. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Pediatrics*. 1997;99(6):918–920. https://doi.org/10.1542/peds.99.6.918.
36. Fiocchi A., Zuccotti G.V., Vignati B., Pogliani L., Sala M., Riva E. Valutazione del trattamento con Levodropropizina nelle affezioni respiratorie del bambino. *Pediatr Med Chir.* 1989;11(5):519–522. Available at: https://www.semanticscholar.org/paper/VALUTAZIONE-DEL-TRATTAMENTO-CON-LEVODROPROPIZINA-Fiocchi-Zuccotti/6835b3f89fa1e91aff25eaae69eaad31428aab81.
37. Tamburrano D., Romandini S. Multicentric study on tolerability and efficacy of Levodropropizine, a new antitussive drug, in a wide pediatric study group. *Terapie Essenziali in Clinica.* 1989;4(89):3–7.
38. Munt P.L., Clavenna G., Algate D.R., Leach R.M. Antitussive effects of levodropropizine in the dog. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(2):153–155. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8147948.
39. De Blasio F., Dicpinigaitis P.V., Rubin B.K., De Danieli G., Lanata L., Zanasi A. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough*. 2012;8(1):1. https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-1.
40. De Blasio F., Lanata L., Dicpingaitis P.V., Saibene F., Balsamo R., Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in the pediatric setting: a meta-analysis of published studies. *Trends Med*. 2013;13(1):9–14. Available at: https://www.oatext.com/pdf/TiM-13-458.pdf.

Информация об авторе:

Фесенко Оксана Вадимовна, д.м.н., 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.), Professor of Pulmonology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ofessenko@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2022-033

Обзорная статья / Review article

Российские клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021): что нового для практического врача?

Н.Б. Лазарева, https://orcid.org/0000-0001-6528-1585, natalia.lazareva@gmail.com

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

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – наиболее распространенные болезни дыхательных путей, имеющие значимую долю в структуре временной нетрудоспособности жителей России. Основными целями терапии ОРВИ и гриппа являются улучшение качества жизни пациента и профилактика осложнений, что достигается за счет сочетания этиотропной противовирусной и симптоматической терапии. В практической работе врачам общей практики важно знать принципы лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта. В задачи терапии входит снижение вирусной нагрузки, достижение бронхо- и муколитического эффектов, уменьшение проявлений интоксикации и улучшение качества жизни пациента (купирование симптомов), профилактика осложнений. Рекомендуется начинать лечение ОРВИ и гриппа препаратами с прямым противовирусным действием в течение первых 48 ч после клинической манифестации болезни. С целью улучшения качества жизни приоритетным представляется назначение комбинированных лекарственных препаратов, использование которых представляется более удобным, чем монокомпонентных, и достаточно безопасным для пациентов. При этом важно помнить, что иммуномодулирующие средства после манифестации заболевания неэффективны. Отечественные и международные клинические рекомендации при ОРВИ и гриппе предписывают назначение симптоматических средств, однако их профилактическое применение недопустимо. Симптоматическое лечение является приоритетным в терапии и позволяет облегчить общее состояние, ускорить выздоровление и улучшить качество жизни пациентов, предоставляет врачу запас времени для постановки точного диагноза и назначения этиотропной терапии. Комбинированное средство, включающее анальгетический/жаропонижающий компонент парацетамол, антигистаминный фенирамин и деконгенсант фенилэфрин, воздействует на все основные клинические симптомы ОРВИ. Назначение данной комбинации оптимально с точки зрения эффективности и безопасности.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, противовирусные лекарственные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол, симптоматическая терапия

Для цитирования: Лазарева Н.Б. Российские клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021): что нового для практического врача? *Медицинский совет*. 2023;17(4):116–123. https://doi.org/10.21518/ms2022-033.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Russian clinical guidelines “Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults” (2021): what’s new for a practitioner?

Natalia B. Lazareva, https://orcid.org/0000-0001-6528-1585, enatalia.lazareva@gmail.com

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

Abstract

Acute Respiratory Viral Infections (ARI) are the most common respiratory diseases. The main purposes of ARI and influenza therapy are to improve the quality of life of the patient and prevent complications, which can be achieved by combining antiviral and symptomatic therapy. It is important for general practitioners to know the principles of respiratory tract infectious disease treatment. The principles of the therapy include reduction of viral load, broncho- and mucolitic effects and improvement of the patient’s quality of life (reductions in symptoms), prevention of complications. It is recommended to start treatment with antiviral drugs for the first 48 hours after the clinical manifestation of the disease. To improve the quality of life, the prescription of combination medicines is a priority. The use of combined drugs is more convenient than mono-component drugs and safe for patients. It is important to bear in mind that, that immunomodulating agents after a manifestation of the disease are not effective. Local and international clinical recommendations prescribe the use of symptomatic agents for ARI and influenza, but their preventive use is not permitted. Symptomatic treatment is a priority and makes it possible to relieve the general condition, accelerate recovery and improve the quality of life of patients, and gives the doctor time to make an

© Лазарева Н.Б., 2023

accurate diagnosis and prescribe ethiotropic therapy. The combined drugs, including the analgesic/antipyretic component paracetamol, antihistamine phenylamine and decongestant phenylephrine, relive the main clinical symptoms of ARI. The purpose of this combination is optimal from the point of view of efficiency and safety.

Keywords: acute respiratory viral infections, antiviral drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, symptomatic therapy

For citation: Lazareva N.B. Russian clinical guidelines "Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults" (2021): what's new for a practitioner? *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):116–123. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-033.

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

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике существует собирательное понятие «острые респираторные вирусные инфекции» (ОРВИ), которое включает ряд заболеваний преимущественно верхних дыхательных путей вирусной этиологии. Возбудители ОРВИ, исключая грипп, – представители семейств вирусов, геном которых представлен молекулой РНК (рибонуклеиновой кислоты): пневмовирусы – респираторно-синцитиальный вирус (Human respiratory syncytial virus) и метапневмовирус человека (Human metapneumovirus), парамиксовирусы – 4 вида (1–4) вирусов парагриппа (Human parainfluenza virus 1–4), коронавирусы – Human Coronavirus 229E, Human Coronavirus OC43, Human Coronavirus NL63, Human Coronavirus HKUI и пикорнавирусы – риновирусы (rhinovirus) вида A, B, C, и двух семейств вирусов, геном которых представлен молекулой ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты): аденовирусы (Human mastadenovirus) вида B, C, E, парвовирусы – бокавирус человека (Human bocavirus) [1]. Все вышеперечисленные вирусы вызывают ОРВИ среди всех возрастных групп, за исключением бокавируса человека, инфицирующего только детей. Наиболее часто возбудителями респираторных заболеваний являются риновирусы (25–40% всех ОРВИ), коронавирусы и вирусы парагриппа. Реже встречаются респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы и реовирусы. Возможно сочетание (микст-инфекция) различных возбудителей, в т. ч. присоединение бактериальной инфекции [2].

Характеристика острых респираторных вирусных заболеваний

Этиология и патогенез. Заболевания, вызываемые различными этиологическими агентами, объединяет общность механизмов путей передачи, многих стадий и особенностей патогенеза, а также клинических проявлений.

Основные стадии патогенеза ОРВИ:

- адгезия и внедрение возбудителя в клетки эпителия дыхательных путей и его репродукция;
- формирование интоксикационного синдрома и токсико-аллергических реакций;
- развитие воспалительного процесса в дыхательной системе;
- обратное развитие инфекционного процесса, формирование иммунитета.

Характер течения инфекционного процесса определяется сложной системой защитно-приспособительных реакций макроорганизма, направленных на ограничение репродукции вирусов и их элиминацию. Во время и после перенесенной ОРВИ имеет место истощение местного и общего иммунитета, формируется иммуносупрессия, и ослабленный организм становится особенно подверженным другим видам инфекции, в частности бактериальным.

Эпидемиология. ОРВИ имеют значительную долю в структуре заболеваемости человечества и занимают лидирующее место среди инфекционных заболеваний. В России число ежегодно болеющих ОРВИ и гриппом достигает более 30 млн чел., а ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 млрд руб., составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней и достигая 90% и выше в структуре инфекционной заболеваемости. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 простуд в течение года, ребенок болеет от 6 до 9 раз. Важно отметить, что ОРВИ в некоторых случаях могут привести к летальному исходу. По данным различных авторов, тяжелое течение и летальные исходы наблюдались при различных ОРВИ (аденовирусного заболевания, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции), протекавших в виде как моно-, так и микст-инфекции [3].

Кроме того, около 80% случаев обострения бронхиальной астмы и 20–60% хронической обструктивной болезни легких провоцируются острыми респираторными инфекциями. С ними ассоциированы 3,9 млн смертей в мире ежегодно, с ОРВИ сопряжены 30–50% случаев внебольничных пневмоний, по данным разных авторов [4].

Клиническая картина. Инкубационный период при ОРВИ, вызванных наиболее распространенными инфекционными агентами, составляет от 1 до 14 суток. Заболевание, как правило, начинается остро с появления синдрома интоксикации (повышения температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, общей слабости, головной боли, боли в мышцах и суставах), а также катарального (катарально-респираторного) синдрома – развития кашля, насморка, в некоторых случаях конъюнктивита (*табл. 1*) [5]. Возможно развитие лимфопролиферативного синдрома, который проявляется лимфаденопатией, реже развивается гепатомегалия (аденовирусная инфекция).

Специфическая лабораторная диагностика. Пациентам с симптомами ОРВИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования методом полимеразной цепной реакции на возбудителей ОРВИ (ОРВИ-скрин) на амбулаторном этапе по клинико-эпидемиологическим

● ***Таблица 1.*** Осложнения при острых респираторных вирусных инфекциях, вызванные активизацией вторичной микрофлоры [5]
● ***Table 1.*** Complications of acute respiratory viral infections caused by activation of secondary microbiota [5]

Специфические осложнения	Осложнения, вызванные активацией вторичной бактериальной микрофлоры
Менингизм – повышение давления ликвора без выраженных изменений его состава	Острый синусит
Острая дыхательная недостаточность – чаще при парагриппе (при формировании ложного крупа)	Острый отит
Отек и набухание головного мозга (редко)	Острый бронхит
Инфекционно-токсический шок (редко)	Обострение хронических легочных заболеваний (хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы)
Респираторный дистресс-синдром взрослых. Характеризуется стремительным нарастание признаков острой дыхательной недостаточности на высоте клинических проявлений инфекции	Пневмония (диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании легких)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность (редко). Может протекать по типу преимущественно острой сердечной либо острой сосудистой недостаточности	–

показаниям (эпидемический очаг, тяжелое течение, пожилой возраст, угроза развития острого респираторного дистресс-синдрома), в стационаре – всем заболевшим [6]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Дифференциальная диагностика. Необходимо дифференцировать ОРВИ, вызываемые риновирусами, аденовирусами, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусами человека, вирусом парагриппа с гриппом и коронавирусной инфекцией COVID-19. Длительность инкубационного периода COVID-19 может колебаться от 2 до 14 дней, однако в среднем составляет 5–7 дней, тогда как длительность инкубационного периода гриппа и ОРВИ, как правило, не превышает 3 дней. При гриппе заболевание начинается резко, при COVID-19 и ОРВИ, как правило, постепенно. Как при COVID-19, так и при гриппе могут отмечаться высокая лихорадка, кашель, слабость. При течении ОРВИ высокая лихорадка, слабость встречаются редко. При этом при гриппе и ОРВИ одышка и затрудненное дыхание отмечаются значительно реже, чем при COVID-19.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы и их динамику. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-CoV-2 и возбудителей респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы (*табл. 2*) [5].

Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций

Этиотропная (противовирусная) терапия. Пациентам с симптомами ОРВИ рекомендовано назначение противовирусных препаратов для прекращения репликации вирусов (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 3). В настоящее время в России зарегистрировано около 100 иммуномодулирующих препаратов с противовирусным действием (ПВИМП) для терапии ОРВИ и гриппа (*табл. 3*) [5]. Назначение ПВИМП, противовирусных препаратов непрямого действия, индукторов интерферона и других иммунотропных препаратов при эпизодических легких ОРВИ не рекомендуется. Доказательная база эффективности этих препаратов при ОРВИ и гриппе недостаточна, по данной причине такие средства не одобрены к применению в Европе и США [7].

Симптоматическая терапия. Поскольку репликация вируса идет наиболее активно в первые сутки заболевания, воздействовать на нее оказывается возможным только при начале лечения в 1–2-й дни клинических проявлений, применение противовирусных препаратов позднее вторых суток от начала симптомов практически не дает эффекта. В практической жизни выжидательная тактика в начале клинических проявлений ОРВИ (реже гриппа) делает практически невозможной этиотропную терапию [8]. В повседневной клинической практике акцент в лечении ОРВИ делается на применении симптоматических лекарственных средств, направленных на ликвидацию основных проявлений заболевания.

В документах Всемирной организации здравоохранения представлены правила назначения симптоматической терапии[1]:

- применять при наличии симптомов, а не с профилактической целью;
- регулярный (курсовой) прием жаропонижающих препаратов нежелателен;
- лечение пациентов, не входящих в группы повышенного риска, должно быть направлено на смягчение клинических проявлений, таких как высокая температура.

В качестве симптоматической терапии используется несколько классов лекарственных средств: жаропонижающие, обезболивающие, антигистаминные, витамины (*табл. 4*) [5].

Необходимо отметить особенность российских рекомендаций в части рекомендованных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) диклофенака, парацетамола и ибупрофена. Международные рекомендации,

[1] World Health Organization. *Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children.* 2001. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/66856.

● ***Таблица 2.*** Дифференциальная диагностика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций [5]
● ***Table 2.*** Differential diagnosis between influenza and other acute respiratory viral infections [5]

Признаки	Нозологическая форма					
	Птичий грипп	Сезонный грипп	Тяжелый острый респираторный синдром	Парагрипп	Респираторно-синтициальная инфекция	Аденовирусная инфекция
Возбудитель	Вирус гриппа A (H_5N_1)	Вирусы гриппа: серотипы A, B, C	Короновирус SARS	Вирусы парагриппа: 5 серотипов	Респираторно-синтициальный вирус	Аденовирусы: 49 серотипов
Инкубационный период, сутки	1–7, в среднем 3	От нескольких часов до 1,5 суток	2–7, иногда 10 суток	2–7, чаще 3–4	3–6	4–14
Начало	Острое	Острое	Острое	Постепенное	Постепенное	Постепенное
Течение	Острое	Острое	Острое	Подострое	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное
Ведущий клинический синдром	Интоксикация	Интоксикация	Дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный, дыхательная недостаточность	Катаральный
Выраженность интоксикации	Сильная	Сильная	Сильная	Слабая или умеренная	Умеренная или слабая	Умеренная
Длительность интоксикации, сутки	7–12	2–5	5–10	1–3	2–7	8–10
Температура тела, °C	38 и выше	Чаще 39 и выше, но может быть субфебрильная	38 и выше	37–38, может длительно сохраняться	Субфебрильная, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная
Катаральные проявления	Отсутствуют	Умеренно выражены, присоединяются позднее	Умеренно выражены, экссудация слабая	Выражены с первого дня течения заболевания. Осиплость голоса	Выражены, постепенно нарастают	Сильно выражены с постепенным течением заболевания
Ринит	Отсутствует	Затруднение носового дыхания, заложенность носа. Серозные, слизистые выделения	Возможен в начале заболевания	Затруднение носового дыхания, заложенность носа	Заложенность носа, необильное серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое, резкое затруднение
Кашель	Выраженный	Сухой, мучительный, надсадный, с болями за грудиной, на 3-и сутки влажный, до 7–10 суток течения	Сухой, умеренно выраженный	Сухой, лающий, может сохраняться длительное время (иногда до 12–21 суток)	Сухой приступообразный (до 3 нед.), сопровождающийся болями за грудиной	Влажный
Изменения слизистых оболочек	Отсутствуют	Слизистая оболочка глотки и миндалин синюшная, умеренно гиперемирована; инъекция сосудов	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Слабая или умеренная гиперемия зева, мягкого неба, задней стенки глотки	Слабая. Гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, гиперплазия фолликул и задней стенки глотки
Физикальные признаки поражения легких	Со 2–3-х суток течения заболевания	Отсутствуют, при наличии бронхита сухие рассеянные хрипы	С 3–5 суток течения заболевания часто выявляют признаки интерстициальной пневмонии	Отсутствуют	Рассеянные сухие и редко влажные среднепузырчатые хрипы, признаки пневмонии	Отсутствуют. При бронхите сухие рассеянные хрипы
Ведущий синдром респираторных поражений	Нижний респираторный синдром	Трахеит	Бронхит, острый респираторный дистресс-синдром	Ларингит, ложный круп выявляют крайне редко	Бронхит, бронхиолит, возможен бронхоспазм	Ринофаринго-конъюнктивит и тонзиллит
Поражение глаз	Отсутствует	Инъекция сосудов склер	Редко	Отсутствует	Отсутствует	Конъюнктивит, кератит
Поражение других органов	Диарея, возможно поражение печени, почек, лейко-, лимфо-, тромбоцитопения	Отсутствует	Часто в начале заболевания развивается диарея	Отсутствует	Отсутствует	Могут быть экзантема, диарея

● ***Таблица 3.*** Этиотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций согласно российским клиническим рекомендациям [5]

● ***Table 3.*** Etiotropic therapy of acute respiratory viral infections according to the Russian clinical guidelines [5]

Лекарственный препарат	Уровень убедительности рекомендаций* (уровень достоверности доказательств**)	Режим дозирования (лечебная схема)
Умифеновир подавляет *in vitro* вирусы гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы A(H_1N_1) pdm09 и A(H_5N_1) и вирусы других ОРВИ, взаимодействуя с гемагглютинином вируса и препятствуя слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран (ингибитор фузии)	А (1)	200–800 мг/сут в 4 приема перорально, курс 5 дней
Энисамия йодид индуктор интерферона	В (2)	500 мг 3 раза в сутки перорально, курс 5–7 дней
Риамиловир способствует подавлению синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов. Активное вещество является синтетическим аналогом оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина)	В (3)	1 капс. (250 мг) 3 раза в день (суточная доза 750 мг) 5 дней, при необходимости – до 7 дней
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты усиливает экспрессию интерфероновых рецепторов на клеточной мембране. Вызывает повышение уровня интерферона в крови до физиологической нормы, обладает противовоспалительной активностью	В (3)	90 мг 1 раз в день вне зависимости от приема пищи, длительность лечения 5–7 дней в зависимости от тяжести состояния
Кагоцел индуктор интерферонов	В (3)	перорально по 24 мг (2 таб.) 3 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 12 мг (1 табл.) 3 раза в сутки в течение 2 дней (курсовая доза 216 мг, 18 табл.) до 4-го дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
Тилорон индуктор интерферонов	С (5)	125 мг/сут в первые 2 дня лечения, затем по 125 мг каждые 48 ч
Меглюмина акридонацетат индуктор интерферонов	С (5)	4 табл. однократно на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки (20 табл.)

* Уровень достоверности доказательств отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.
** Уровень убедительности рекомендаций отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

как правило, не прописывают отдельной рекомендацией диклофенак вследствие слабовыраженного жаропонижающего эффекта и неоптимального профиля безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта. Большинство международных рекомендаций предлагают предпочтительное использование парацетамола, ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты [9].

Разнообразие симптомов ОРВИ определяет обширность списка симптоматических средств. Назначение каждого из них по отдельности оборачивается неудобством для пациента, наталкивается на психологический барьер, снижает приверженность к лечению и в итоге замедляет процесс выздоровления. Одним из решений данной проблемы явилось создание комбинированных лекарственных средств, позволяющих воздействовать на основные симптомы вирусной инфекции. Кроме удобства применения, комбинированные препараты обладают более низкой стоимостью, чем набор различных лекарственных средств.

Рецептура большинства комбинированных препаратов стандартная, позволяющая купировать гипертермию, болевой синдром, посредством системного деконгестанта (нередко в сочетании с антигистаминным препаратом) справляться с насморком, функции патогенетического средства чаще всего выполняет аскорбиновая кислота. Основными требованиями, предъявляемыми к мультисимптомному средству, являются [10]:

- наличие в структуре не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного вещества из каждой фармакологической группы, применяемых для купирования симптомов ОРВИ;
- каждый активный ингредиент должен присутствовать в эффективной и безопасной концентрации;
- препарат должен использоваться только при наличии нескольких симптомов одновременно;
- выбор препарата основывается на соответствии конкретных симптомов инфекции наличию активных веществ в его составе.

Одним из наиболее удачных примеров в группе комбинированных лекарственных средств является препарат, в состав которого входят парацетамол (360/650/1000 мг в зависимости от лекформы); фенилэфрина гидрохлорид 10 мг – устраняет аллергические симптомы, в умеренной степени оказывает седативный эффект, проявляет антимускариновую активность; фенирамина малеат 20 мг – оказывает умеренное сосудосуживающее действие, уменьшает отек и гиперемию слизистой оболочки полости носа; аскорбиновая кислота (50/100 мг в зависимости от лекформы). С учетом состава препарат может

● ***Таблица 4.*** Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций согласно российским клиническим рекомендациям [5]

● ***Table 4.*** Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections according to the Russian clinical guidelines [5]

Фармакологическая группа	Лекарственные препараты	Уровень убедительности рекомендаций* (уровень достоверности доказательств**)	Комментарии
Нестероидные противовоспалительные средства	**Диклофенак** 25, 75–150 мг/сут перорально в 2–3 приема; 25–50 мг/мл внутримышечно до 3 раз в сутки, курс до 7 дней	C (5)	Назначение рекомендовано пациентам с гипертермией выше 38 °C, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью
	Ибупрофен перорально по 200–400 мг 3–4 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная суточная доза – 1200 мг)	C (5)	–
	Парацетамол перорально по 1–2 табл. (500–1000 мг) до 4 раз в сутки (максимальная суточная доза – 4000 мг)	C (5)	–
Сосудосуживающие средства	**Нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин** интраназально, рекомендованная доза – 1–2 капли (по 1 впрыскиванию) – 3 раза в день не более 5 дней	C (4)	Рекомендуется местное применение сосудосуживающих средств пациентам с выраженным затруднением носового дыхания в комплексной терапии ринита, риносинусита для облегчения заложенности носа и восстановления проходимости слуховой трубы
Местные средства в виде полосканий, инсуфляций, ингаляций, таблеток и пастилок для рассасывания с целью уменьшения местного воспаления, выраженности болевого синдрома, профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой ротоглотки	**Цетилпиридиния хлорид, гексэтидин, лизоцим + пиридоксин, хлоргексидин, бензилдиметил, биклотимол, препараты йода, аммоний хлорид моногидрат**	C (5)	–
Муколитические средства пациентам с бронхообструкцией и влажным кашлем для разжижения и улучшения отхождения мокроты	**Ацетилцистеин** внутрь 200 мг, 600 мг/сут, перорально, курс до 5 дней. **Бромгексин** внутрь по 8 мг (1–2 табл.) 3–4 раза в сутки. **Амброксол** внутрь 30 мг, 90 мг/сут, курс до 5 дней. **Амброксол + натрия глицирризинат (экстракт солодки) + тимьяна ползучего травы экстракт** внутрь 40 мл/сут (10 мл в 4 приема)	C (5)	–

* Уровень достоверности доказательств отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.
** Уровень убедительности рекомендаций отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

применяться в качестве симптоматического лечения простудных заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом [11].

Лихорадка, головная боль и миалгии при ОРВИ требуют применения НПВС, которые, наряду с жаропонижающим действием, обладают анальгетическим эффектом.

Парацетамол, входящий в состав препарата, применяется на протяжении нескольких десятилетий. С 1963 г. после включения в Британскую фармакопею парацетамол широко используется в медицинской практике в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. Препарат не обладает противовоспалительным эффектом и относится к группе анальгетиков-антипиретиков, т. е. к препаратам, способным эффективно бороться с болью и лихорадкой любого происхождения. Выраженное анальгетическое действие препарата связано с его способностью накапливаться в центральной нервной системе, головном и спинном мозге и уменьшать образование простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), контролирующего образование простагландинов из арахидоновой кислоты. Отсутствие ингибирующего эффекта в отношении ЦОГ-1 определяет незначительные риски ульцерогенного действия и диспепсии, что было показано в исследовании PAIN у пациентов с ОРВИ. В отличие от ацетилсалициловой кислоты и других групп НПВС, парацетамол не провоцирует бронхоспастические реакции, не оказывает значимого

повреждающего действия на слизистую оболочку желудка и может применяться даже пациентами с язвенной болезнью. В отличие от метамизола, парацетамол не обладает гематоксическим действием и не имеет таких побочных эффектов, как агранулоцитоз, апластическая анемия. Парацетамол признан препаратом выбора в педиатрической практике. Его безопасность для беременных женщин подтверждена результатами исследования ALSPAC, включившего 12 104 пациентки [12]. Для парацетамола характерна высокая степень всасывания (от 30 мин до 2 ч), но она зависит от лекарственной формы (свечи, таблетки, саше, сироп). Высокая абсорбция вещества при пероральном приеме позволяет достичь эффекта, сопоставимого с таковым при парентеральном введении. С белками плазмы связывается 15% препарата. Парацетамол хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Терапевтически эффективную концентрацию в плазме регистрируют при назначении препарата в разовой дозе 10–15 мг/кг [13].

Фенилэфрин – альфа-адреномиметик, уменьшает отек и гиперемию слизистой оболочки полости носа, но при этом оказывает различные кардиостимулирующие эффекты (влияет на артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов, частоту сердцебиений и т. д.), в связи с чем применение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должно быть контролируемым и осторожным. Фенилэфрин всасывается из желудочно-кишечного тракта и подвергается первичному метаболизму в кишечнике и печени. Системное действие незначительно; пиковые концентрации при приеме внутрь достигаются через 45–120 мин; период полувыведения составляет 2–3 ч [14]. Фенирамина малеат влияет на H_1-гистаминовые рецепторы, действует синергично с парацетамолом в отношении болевого симптома. Оказывает противоаллергическое действие, уменьшает заложенность носа и ринорею, слезотечение, чиханье, устраняет зуд носа, глаз. После приема внутрь максимальную концентрацию регистрируют через 1,5–2 ч; период полувыведения составляет 16–19 ч. Выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде или в виде метаболитов. В Российской Федерации фенирамина малеат присутствует только в составе комплексных средств [15].

Рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии всем пациентам с симптомами ОРВИ для купирования синдрома интоксикации:

- легкая и средняя степень тяжести – пероральная дезинтоксикация в объеме 2–3 л жидкости в сутки;
- средняя степень тяжести при лечении пациента в условиях стационара – инфузионная терапия: 800–1200 мл глюкозо-солевых растворов.

Не рекомендуется применение антибактериальных препаратов при неосложненных ОРВИ, в т. ч. при наличии ринита, конъюнктивита, затемнения синусов при рентгенографии, ларингита, крупа, бронхита и бронхообструктивного синдрома в течение до 10–14 дней во взрослой и детской практике (уровень доказательности С) [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными целями терапии ОРВИ и гриппа являются улучшение качества жизни пациента и профилактика осложнений, что достигается за счет сочетания этиотропной противовирусной и симптоматической терапии. Иммуномодулирующие препараты после манифестации заболевания в большинстве случаев неэффективны. Оптимальным представляется использование комбинированных препаратов, обладающих жаропонижающим, обезболивающим, противоотечным и ангиопротекторным эффектом. Использование комбинированной лекарственной формы представляется более удобным, чем монокомпонентных препаратов, и при этом достаточно безопасным для пациентов. Применение комбинированных симптоматических препаратов, содержащих парацетамол, фенилэфрин, блокатор H_1-гистаминовых рецепторов, способствует значительному улучшению приверженности пациентов терапии и их удовлетворенности лечением.

Поступила / Received 12.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2022
Принята в печать / Accepted 18.02.2023

Список литературы / References

1. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. (ред.). *Инфекционные болезни: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449127.html.
Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. (eds.). *Infectious diseases: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1104 p. (In Russ.) Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449127.html.
2. Булгакова В.А., Поромов А.А., Грекова А.И., Пшеничная Н.Ю., Селькова Е.П., Львов Н.И. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):62–71. https://doi.org/10.17116/terarkh201789162-71.
Bulgakova V.A., Poromov A.A., Grekova A.I., Pshenichnaya N.Yu., Sel'kova E.P., L'vov N.I. et al. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(1):62–71. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh201789162-71.
3. Grohskopf L.A., Sokolow L.Z., Broder K.R., Olsen S.J., Karron R.A., Jernigan D.B., Bresee J.S. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(5):1–54. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6505a1.
4. Legand A., Briand S., Shindo N., Brooks A.W., de Jong M.D., Farrar J. et al. Addressing the public health burden of respiratory viruses: the Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) Initiative. *Future Virol*. 2013;8(10):953–968. https://doi.org/10.2217/fvl.13.85.
5. Чуланов В.П., Горелов А.В., Малявин А.Г., Зайцев А.А., Малеев В.В., Арсланова Л.В. и др. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1.
Chulanov V.P., Gorelov A.V., Malyavin A.G., Zaitsev A.A., Maleev V.V., Arslanova L.V. et al. *Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1.
6. Яцышина С.Б., Творогова М.Г., Шипулин Г.А., Малеев В.В. Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции. *Лабораторная служба*. 2017;6(3):238–267. https://doi.org/10.17116/labs201763238-267.
Yatsyshina S.B., Tvorogova M.G., Shipulin G.A., Maleev V.V. Laboratory diagnosis of influenza and other acute respiratory viral infections by polymerase chain reaction. *Laboratory Service*. 2017;6(3):238–267. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/labs201763238-267.

7. Van Driel M.L., Scheire S., Deckx L., Gevaert P., De Sutter A. What treatments are effective for common cold in adults and children? *BMJ*. 2018;363:k3786. https://doi.org/10.1136/bmj.k3786.
8. Позднякова М.Г., Ерофеева М.К. Комплексное лечение ОРВИ и гриппа. *Медицинский совет*. 2016;(15):58–61. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-58-61.
Pozdnyakova M.G., Erofeeva M.K. Complex therapy of SARS and flu. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(15):58–61. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-58-61.
9. Sexton D.J., McClain M.T. The common cold in adults: Treatment and prevention. *UpToDate*. 2021. Available at: https://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-adults-treatment-and-prevention.
10. Kim S.Y., Chang Y.J., Cho H.M., Hwang Y.W., Moon Y.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD006362. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006362.pub4.
11. Мартынов А.И., Малявин А.Г., Журавлева М.В., Болиева Л.З., Эсауленко Е.В., Бабак С.Л., Калюжин О.В. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей». *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):144–151. https://doi.org/10.17116/profmed201922041144.
Martynov A.I., Malyavin A.G., Zhuravleva M.V., Bolieva L.Z., Esaulenko E.V., Babak S.L., Kalyuzhin O.V. Consensus of the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RSMST) Expert Council 'Improving Treatment Outcomes of Respiratory Tract Infections'. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(4):144–151. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed201922041144.
12. Little P., Moore M., Kelly J., Williamson I., Leydon G., McDermott L. et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013;347:f6041. https://doi.org/10.1136/bmj.f6041.
13. Кукес В.Г., Андреев Д.А. *Клиническая фармакология*. М.; 2017. 1024 с.
Kukes V.G., Andreev D.A. *Clinical pharmacology*. Moscow; 2017. 1024 p. (In Russ.).
14. Atkinson H.C., Stanescu I., Salem I.I., Potts A.L., Anderson B.J. Increased bioavailability of phenylephrine by co-administration of acetaminophen: results of four open-label, crossover pharmacokinetic trials in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):151–158. https://doi.org/10.1007/s00228-014-1788-5.
15. Цветков В.В. Комбинированные препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций: обзор результатов исследований. *Медицинский совет*. 2021;(4):205–211. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-205-211.
Tsvetkov V.V. Combined drugs in the treatment of acute respiratory viral infections: a review of research results. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4):205–211. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-205-211.
16. Silverman M., Povitz M., Sontrop J.M., Li L., Richard L., Cejic S., Shariff S.Z. Antibiotic Prescribing for Nonbacterial Acute Upper Respiratory Infections in Elderly Persons. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):765–774. https://doi.org/10.7326/M16-1131.

Информация об авторе:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; natalia.lazareva@gmail.com

Information about the author:

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; natalia.lazareva@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2022-042

Оригинальная статья / Original article

Анализ динамики развития кашлевого синдрома при острых назофарингитах с интоксикационным синдромом

Е.Л. Савлевич[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4031-308X, savllena@gmail.com
П.В. Маркус[3], https://orcid.org/0000-0003-2564-6601, markusp@inbox.ru
Н.Э. Дорощенко[4], https://orcid.org/0000-0001-9854-9234, doroschenko-n@ya.ru
Н.А. Бацкалевич[5], https://orcid.org/0000-0001-7594-0994, nabat66@mail.ru

[1] Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

[2] Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

[3] Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31

[4] Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119330, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 6

[5] Городская клиническая больница №40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Резюме

Введение. Несмотря на то что острый кашель при острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей кажется незначительной проблемой и может купироваться самостоятельно, он занимает лидирующие позиции среди всех причин обращения населения за медицинской помощью из-за резкого снижения качества жизни.

Цель. Провести анализ выраженности кашля у пациентов с острыми назофарингитами с интоксикационным синдромом при лечении системными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и местной интерферонотерапией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 62 пациента с диагнозом «острый назофарингит с интоксикационным синдромом», у которых срок от появления первых симптомов до обращения к врачу составлял не более 24 ч, которые были разделены на две группы: 1-я – 32 человека (14 мужчин, 18 женщин, возраст 34,4 ± 10,3 года) получали традиционную системную терапию НПВП, 2-я – 30 человек (13 мужчин, 17 женщин, возраст 41,1 ± 13,7 года) принимали интраназально интерферон-α2b. Выраженность кашля оценивали с использованием 3-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в день обращения и в последующие 7 дней.

Результаты. В день обращения сухой кашель наблюдался в 62,5–63,3% случаев. Начиная с 3-го дня наблюдались статистически значимые различия в интенсивности выраженности данного симптома между группами: при традиционной терапии НПВП выявлено увеличение количества пациентов, имеющих жалобу на кашель и усиление его выраженности по сравнению с первым днем наблюдения, которые сохранялись до 6-го дня заболевания, что объяснялось распространением воспалительного процесса на трахею и бронхи; при местной интерферонотерапии отмечался регресс кашля на 4-й день в 83,3% случаев с полным его исчезновением в этой группе на 6-й день. Общая продолжительность кашля в 1-й группе была 6,0 (5,0; 8,0) дней, во 2-й группе – 2,0 (1,0; 3,0) дней.

Выводы. При острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей кашель при отсутствии назначения лекарственных препаратов, воздействующих на данный симптом, сохраняется на восьмой день наблюдения у 56,2% пациентов в группе традиционной терапии системными нестероидными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, кашель, нестероидные противовоспалительные препараты, интерферон-α2b, экстракт листьев плюща

Для цитирования: Савлевич Е.Л., Маркус П.В., Дорощенко Н.Э., Бацкалевич Н.А. Анализ динамики развития кашлевого синдрома при острых назофарингитах с интоксикационным синдромом. *Медицинский совет*. 2023;17(4):125–131. https://doi.org/10.21518/ms2022-042.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the development dynamics of cough syndrome in acute nasopharyngitis with intoxication syndrome

Elena L. Savlevich[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4031-308X, savllena@gmail.com
Petr V. Markus[3], https://orcid.org/0000-0003-2564-6601, markusp@inbox.ru
Natalya E. Doroshchenko[4], https://orcid.org/0000-0001-9854-9234, doroschenko-n@ya.ru
Nataliia A. Batskalevich[5], https://orcid.org/0000-0001-7594-0994, nabat66@mail.ru

© Савлевич Е.Л., Маркус П.В., Дорощенко Н.Э., Бацкалевич Н.А., 2023

[1] Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

[2] Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

[3] Polyclinic No. 3 of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 31, Groholsky Lane, Moscow, 129090, Russia

[4] United Hospital and Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 6, Michurinskiy Ave, Moscow, 119330, Russia

[5] City Clinical Hospital No. 40; 189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Introduction. Although acute cough in acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract seems to be a minor problem and can be stopped on its own, it holds the leading position among all reasons for population receiving health care due to significant decrease in life quality.

Purpose. To analyze the cough severity in patients with acute nasopharyngitis with intoxication syndrome in the treatment of systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and local interferon therapy.

Materials and methods. The study included 62 patients with acute nasopharyngitis with intoxication syndrome, in the period from the onset of the first symptoms to the visit to the doctor was no more than 24 hours. They were divided into 2 groups: group 1 – 32 people (14 men, 18 women, age 34.4 ± 10.3 years) received traditional systemic therapy with NSAIDs, group 2 – 30 people (13 men, 17 women, age 41.1 ± 13.7 years) received interferon-α2b intranasally. Cough severity was assessed using a 3-point visual analog scale (VAS) on the day of admission and for the next 7 days.

Results. On the 1st day dry cough was observed in 62.5–63.3% of cases. Starting from the 3rd day of observation, there were statistically significant differences in the intensity of this symptom between the groups. In the traditional therapy of NSAIDs, an increase in the number of patients with a complaint of cough, and an increase in its severity compared with the first day of observation was revealed. They lasted until the 6th day of illness, which was explained by the spread of the inflammatory process to the trachea and bronchi. In the treatment of local interferon therapy, cough regression was noted on day 4 in 83.3% of cases, with its complete disappearance in this group on day 6. The total duration of cough in group 1 was 6.0 (5.0; 8.0) days, in group 2 – 2.0 (1.0; 3.0) days.

Conclusion. In acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract, cough in the absence of prescribing drugs that affect this symptom persists on the eighth day of observation in 56.2% of patients with traditional therapy with systemic NSAIDs.

Keywords: acute respiratory viral infection (ARVI), cough, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), interferon-α2b, Hedera helix

For citation: Savlevich E.L., Markus P.V., Doroshchenko N.E., Batskalevich N.A. Analysis of the development dynamics of cough syndrome in acute nasopharyngitis with intoxication syndrome. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(4):125–131. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-042.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является важным естественным защитным механизмом дыхательных путей и может возникать рефлекторно или произвольно по собственному желанию. Основная функция кашля характеризуется как защитно-приспособительная реакция для очистки дыхательных путей и заключается в создании высокоскоростного воздушного потока за счет сокращения экспираторных мышц при закрытой голосовой щели, что создает высокое положительное давление в подсвязочной области [1]. Экспериментально кашель можно вызвать путем вдыхания или нанесением на слизистую оболочку верхних дыхательных путей (ВДП) раздражающих веществ, например острого красного перца, это т. н. индуцированный кашель. Непроизвольный кашель возникает при разных заболеваниях. Различают эндогенные кашлевые триггеры, к которым относится непосредственно воспалительный процесс дыхательных путей, назальная слизь, стекающая по задней стенке глотки, содержимое пищевода при его микроаспирации при гастроэзофагеальном рефлюксе [2]. Примером экзогенных триггеров являются дым, холодный воздух, резкие запахи, в т. ч. аэрозоли, духи, бытовая химия, сигаретный дым [3].

Произвольный кашель осуществляется осознанным усилием пациентов, находится под их волевым контролем и требует более сложной нейронной обработки на более высоких уровнях коры головного мозга [4]. Люди могут произвольно вызывать кашель как при наличии сопутствующих раздражителей дыхательных путей, так и без них, регулировать его интенсивность и имеют возможность полностью намеренно подавлять кашель в течение определенного периода времени [5]. Проявляться кашель может приступами или в виде отдельных кашлевых толчков. По длительности различают острый кашель, который возникает на фоне острых респираторных заболеваний и имеет продолжительность до 3 нед., и хронический кашель, имеющий продолжительность более 8 нед. Для хронического кашля у взрослых введен термин «синдром гиперчувствительности

к кашлю». В связи с повышенной чувствительностью к низким уровням термических, химических и механических раздражителей у пациентов, независимо от этиологической причины развития хронического кашля, он усиливается при физической активности, голосовой нагрузке, в помещениях с резкими запахами, употреблении кислой, острой, сухой пищи, изменении температуры вдыхаемого воздуха [3, 6]. Кроме того, общими признаками хронического кашля у взрослых является парестезия гортани, проявляющаяся в большинстве случаев раздражением (86%) и щекотанием (73%) в горле, что в 91% приводит к кашлю [7].

При ОРВИ под действием респираторных вирусов индуцируется выработка медиаторов воспаления, которые вызывают гиперчувствительность афферентных сенсорных окончаний блуждающего нерва в слизистой оболочке глотки, гортани, трахеи, импульсы с которых передаются в кашлевой центр ядра солитарного тракта (nucleus tractus solitarius) продолговатого мозга. После обработки информации моторные сигналы передаются к волокнам мышц, участвующих в кашлевом процессе [8–10]. В начале заболевания кашель сухой, изнуряющий, чаще всего приступообразный, не приносящий облегчения. Учитывая вовлеченность в его патогенез блуждающего нерва, кашель усиливается в ночное время, приводя к нарушению сна, ухудшая общее состояние пациента. При этом мокрота практически отсутствует, приступы сухого кашля не поддаются контролю, они носят непредсказуемый характер, иногда вызывают травму слизистой оболочки дыхательных путей, рвоту, недержание мочи, головную боль, заставляя пациента испытывать сильный эмоциональный и физический дискомфорт. Таким образом, сухой кашель не выполняет никакой полезной функции, только усугубляя бессонницу и истощение [11]. Экспериментальные исследования показали, что любое острое воспаление верхних дыхательных путей может усиливать кашель. Более того, воспалительные патологические процессы слизистой оболочки носа любой этиологии, несмотря на отсутствие вагусной иннервации последней, могут вызывать усиление кашлевого рефлекса через окончания тройничного нерва, обонятельные нервные окончания и другие супрамедуллярные влияния [12, 13]. У взрослых отмечается 2–5 эпизодов ОРВИ в год, у школьников – от 7 до 10 эпизодов в год, и они могут предъявлять жалобы на кашель до 140 дней в году. Также у детей кашель, связанный с ОРВИ, встречается в 4 раза чаще, чем у взрослых [14], у 50% детей он прекращается к 10-му дню, а у некоторых сохраняется до 25-го дня [15]. Несмотря на то что острый кашель обычно, с одной стороны, является незначительной проблемой и может купироваться самостоятельно, с другой стороны, кашляющий человек часто находится в состоянии нарушенного душевного равновесия, часто стыдясь своего симптома и стараясь по возможности изолироваться от общества [1]. Почти ⅔ пациентов, испытывающих позывы к кашлю во время простуды, не в состоянии контролировать кашель [14].

Цель – провести анализ выраженности кашля у пациентов с острыми назофарингитами с интоксикационным синдромом при лечении системными нестероидными противовоспалительными препаратами и местной интерферонотерапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В оториноларингологическом отделении ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ, «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ и инфекционном отделении ГАУЗ СО «Городская клиническая больница №40» г. Екатеринбурга под нашим наблюдением находились 62 взрослых пациента с диагнозом «острый назофарингит с интоксикационным синдромом», у которых срок от появления первых симптомов до обращения к врачу составлял не более 24 ч. Пациенты были разделены на две группы: 1-я – 32 человека (14 мужчин, 18 женщин, возраст 34,4 ± 10,3 года) получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (парацетамол по 0,5 1–3 раза в сутки или ацетилсалициловая кислота по 0,5 1–3 раза в сутки), 2-я группа – 30 человек (13 мужчин, 17 женщин, возраст 41,1 ± 13,7 года) принимали интраназально интерферон-α2b в терапевтической дозе 10 000 МЕ по одной дозе в каждую половину носа через каждые 2 ч первые 2 дня от начала заболевания с последующим введением три раза в день на 3–5-е сут. заболевания. Дополнительно в обеих группах пациенты промывали нос изотоническим раствором морской воды и при необходимости использовали деконгестанты. Критериями включения в исследование было наличие на момент обращения жалоб и типичных признаков острого назофарингита при объективном осмотре и повышение температуры тела выше 37,1 °С. Наблюдалось острое начало заболевания с повышением температуры, наличием симптомов интоксикации (головная боль, миалгия, артралгия, слабость). Катаральные явления проявлялись при эндоскопическом осмотре лор-органов в виде признаков воспаления слизистой оболочки носа, ротоглотки, гортани и трахеи и жалоб на першение, сухость задней стенки глотки, боль при глотании, заложенность носа, чихание, выделения из носа серозно-слизистого характера, сухой кашель. Критериями исключения являлись любые признаки стрептококкового, грибкового тонзиллофарингита, наличие налетов на слизистой оболочке небных миндалин, респираторная аллергия, беременность, лечение иммуномодулирующими препаратами и антибиотиками в сроки менее чем за 3 мес. до включения пациента в исследование, присутствие онкозаболеваний и аутоиммунной патологии. Выраженность кашля оценивали с использованием 3-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в день обращения и в последующие 7 дней. Выраженный кашель обозначали цифрой 3, умеренный – цифрой 2, слабый – цифрой 1 и его отсутствие принимали за 0. Математическая обработка

данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.0. Достоверность различия частот в сравниваемых группах определяли при помощи критерия «хи-квадрат» (для двух групп – в точном решении Фишера). Числовые данные представлены в виде медианы с 25-м и 75-м процентилями. Для сравнения распределений числовых показателей в двух сравниваемых группах использовали дисперсионный анализ и непараметрический критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных, вошедших в исследование, в день обращения сухой кашель наблюдался в 62,5% случаев (20 человек) в 1-й группе с выраженностью симптома 1,0 (0,0; 2,3) балла и в 63,3% случаев (19 человек) во 2-й группе с выраженностью симптома 1,0 (0,0; 2,0) балла (*табл. 1*). По частоте встречаемости этого симптома в исследуемых группах в день обращения пациентов статистических различий не обнаружено. На второй день заболевания интенсивность кашля в обеих группах уменьшилась (1,0 (0,0; 2,0) vs 1,0 (0,0; 1,0) балла) без достоверной разницы между группами и наблюдалась в 65,5% (21 человек) в 1-й группе и в 60% (18 человек) во 2-й группе. Начиная с 3-го дня наблюдения наблюдались статистически значимые различия в интенсивности выраженности данного симптома между группами (*табл. 2*). В 1-й группе кашель встречался в 78,1% (25 человек), медиана его выраженности – 2,0 (1,0; 2,0) балла, во 2-й группе – в 50% (15 человек) с выраженностью 0,5 (0,0; 1,0) балла на 3-й день. На 4-й день в 1-й группе был отмечен уже в 87,5% (28 человек) с выраженностью 2,0 (1,0; 2,0) балла, напротив, во 2-й группе этот симптом фиксировался только у 5 человек (16,7%), которые отмечали его слабую выраженность. Медиана кашля в этой группе начиная с 4-го дня была 0 (0,0; 0,0) баллов. На 5-й день на кашель в 1-й группе жаловались 96,8% (31 человек), его выраженность была такая же, как на 4-й день, – 1,0–2,0 балла. Во 2-й группе в этот день только 1 человек (3,3%) отмечал наличие кашля слабой интенсивности. На 6-й день в 1-й группе этот симптом наблюдался в 84,4% (27 человек) с интенсивностью 1,0 (1,0; 2,0) балла, на 7-й день – в 68,7% (22 человека) с интенсивностью 1,0 (0,0; 1,0) балла, на 8-й день – в 56,2% (18 человек) с интенсивностью 1,0 (0,0; 1,0) балла. Во 2-й группе начиная с 6-го дня жалоб на сухой кашель пациенты не предъявляли. Общая продолжительность кашля в 1-й группе была 6,0 (5,0; 8,0) дней, во 2-й группе – 2,0 (1,0; 3,0) дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Можно резюмировать, что ОРВИ представляет собой в основном вызванное вирусом самоограничивающееся воспалительное заболевание с вовлечением различных участков дыхательного тракта, включая трахею и бронхи. Тем не менее эффективное и быстрое облегчение многих различных симптомов простуды способствует повышению качества жизни и ускоряет выздоровление пациентов. Подсчитано, что ежегодно во всем мире

Таблица 1. Частота и выраженность кашля у пациентов разных групп
Table 1. Frequency and severity of cough in patients of different groups

Выраженность симптома	Группа 1 (дни заболевания)															
	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выраженный	8	25	4	12,5	7	21,9	7	21,9	7	21,9	5	15,6	2	6,2	2	6,2
Умеренный	5	15,6	10	31,2	10	31,2	11	34,4	15	46,8	9	28,1	4	12,5	4	12,5
Слабый	7	21,9	7	21,9	8	25	10	31,2	9	28,1	13	40,7	16	50	12	37,5
Отсутствует	12	37,5	11	34,4	7	21,9	4	12,5	1	3,2	5	15,6	10	31,3	14	43,8
Выраженность симптома	**Группа 2 (дни заболевания)**															
	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выраженный	7	23,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Умеренный	5	16,7	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Слабый	7	23,3	15	50	15	50	5	16,7	1	3,3	0	0	0	0	0	0
Отсутствует	11	36,7	12	40	15	50	25	83,3	29	96,7	30	100	30	100	30	100

● ***Таблица 2.*** Динамика кашля у пациентов при применении различных методов лечения
● ***Table 2.*** Changes in cough in patients while using various methods of treatment

День заболевания	Группа 1. Традиционная терапия, баллы	Группа 2. Аэрозольный ИФН-α2b, баллы
1	1,0 [0,0; 2,3]	1,0 [0,0; 2,0]
2	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]
3	2,0 [1,0; 2,0]	0,5 [0,0; 1,0]*
4	2,0 [1,0; 2,0]	0,0 [0,0; 0,0]*
5	2,0 [1,0; 2,0])	0,0 [0,0; 0,0]*
6	1,0 [1,0; 2,0])	0,0 [0,0; 0,0]*
7	1,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]*
8	1,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]*

* Выборки достоверно отличаются ($p < 0,001$) при сравнении друг с другом.

на противокашлевые препараты тратится 4 млрд долл. [14]. По данным 2014 г., общий объем продаж безрецептурных средств от простуды и гриппа в Германии составил 578 млн евро, из которых были назначены врачами препараты на сумму 54 млн евро. Продажи средств от кашля составили дополнительно 325 млн евро, из которых препараты на сумму 65 млн евро были выписаны врачами [16]. Поскольку воспаление при ОРВИ – это неспецифическая реакция организма, активность которой связана с релизом различных медиаторов: цитокинов, хемокинов, лизосомальных ферментов, биогенных аминов, катионных белков [17], которые, воздействуя на рефлексогенные участки слизистой оболочки глотки, вызывают острый кашель, который трудно эффективно подавить только силой воли, при приступах кашля возможно присоединение понижения основного тона или осиплости голоса, мышечной боли напряжения в области брюшного пресса или грудной клетки, спонтанного пневмоторакса, недержания мочи, приступов рвоты, ларингита, кровоизлияния под конъюнктиву [1].

В нашем наблюдении при обращении к врачу в первые 2 дня заболевания кашель встречался в 62,5–63,3% случаев и при отсутствии назначения лекарственных препаратов, воздействующих на данный симптом, он сохранялся на восьмой день наблюдения у 56,2% пациентов в группе традиционной терапии системными нестероидными противовоспалительными препаратами. Увеличение количества пациентов, имеющих жалобу на кашель, и усиление его выраженности по сравнению с первым днем наблюдения на 3–6-е сут. объяснялось распространением воспалительного процесса на трахею и бронхи. Поскольку местная интерферонотерапия не получила широкого распространения при острых вирусных заболеваниях (по данным поликлиник Управления делами Президента РФ, назальный спрей с интерфероном альфа-2b был выписан только в 6,5% случаев), необходимость назначения муколитических или мукорегуляторных препаратов при ОРВИ не поддается сомнению [18].

Следует отметить, что препараты в форме сиропа обладают дополнительными свойствами в виде способности образовывать пленку на слизистой оболочке (смягчающее действие), которая косвенно уменьшает боль при острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, оказывает дополнительный увлажняющий эффект, способствует уменьшению механической стимуляции кашлевых рецепторов и снижению сухости слизистой оболочки [14]. Сироп вызывает увеличение секреции слюны, обеспечивая поступление лизоцима, основного фактора врожденного иммунитета ротоглотки [19, 20].

Препарат экстракта листьев плюща Геделикс® (Hedelix) эффективно применяют для лечения респираторных инфекций с интенсивным раздражающим кашлем. Экстракты листьев плюща обыкновенного (Hedera helix) использовались в медицине со времен Гиппократа и Диоскорида, поскольку они содержат множество биологически активных соединений с различными фармакологическими активностями, включая антиоксидантное, спазмолитическое, противоаллергическое, противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее, противомикробное, отхаркивающее, бронхоспазмолитическое, секретолитическое и цитотоксическое действие. Основными соединениями, ответственными за биологическую активность листьев плюща, являются флавоноиды (рутин, никотифлорин, изокверцетин, нарциссин, астрагалин, изорамнетин глюкозид, кемпферол и кверцетин) и сапонины (α-гедерин, гедерагенин, гедерасапонин С (гедеракозид С), гедераколхизиды) и другие активные вещества [21, 22]. Противовоспалительную активность листьев плюща связывают с комбинированным действием флавоноидов и сапонинов [23]. Последние считаются наиболее эффективными на второй фазе воспаления [24], а флавоноиды могут проявлять ингибирующую активность в отношении фосфолипазы А2, циклооксигеназы-2 и ядерной транслокации нуклеарного фактора-κВ (NFκB). К примеру, рутин тормозит NFκB-зависимую транскрипцию гена iNOS и, как следствие, синтез оксида азота, а хлорогеновая кислота снижает индуцированную липополисахаридами NFκB-зависимую циклооксигеназу-2 [25]. Кроме того, Геделикс® (Hedelix) хорошо разжижает мокроту, а спазмолитическое действие α-гедерина (сапонин) и кемпферола (флавоноид), связанное с β2-адренергическими рецепторами бронхов, значительно облегчает ее выведение из дыхательных путей и уменьшает интенсивность приступов кашля [23]. Таким образом, сочетание противовоспалительного действия с противокашлевым эффектом позволяет назначать препарат с ранних сроков инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов как у детей начиная с двух лет, так и у взрослых. Геделикс® выпускается в виде капель для приема внутрь по 50 мл, сиропа по 100 мл и отпускается без рецепта.

ВЫВОДЫ

При острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей кашель встречается в 62,5–63,3% случаев и при отсутствии назначения лекарственных препаратов, воздействующих на данный симптом, он сохраняется на восьмой день наблюдения у 56,2% пациентов в группе традиционной терапии системными нестероидными противовоспалительными препаратами.

Поступила / Received 28.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.12.2022
Принята в печать / Accepted 17.01.2023

Список литературы / References

1. Савлевич Е.Л., Куркина А.И., Дорощенко Н.Э., Бусовикова О.В. Многосторонний взгляд на проблему малопродуктивного кашля. *Медицинский совет*. 2015;(16):90–95. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-90-95.
   Savlevich E.L., Kurkina A.I., Doroschenko N.E., Busovikova O.V. A multilateral approach to the problem of non-productive cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(16):90–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-90-95.
2. Анготоева И.Б., Щепкина Е.В., Магомедова М.М. Клинические аспекты ларингофарингеального рефлюкса. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):19–26. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-19-26.
   Angotoeva I.B., Shepkina E.V., Magomedova M.M. Clinical aspects of laryngopharyngeal reflux. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(1):19–26. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-19-26.
3. Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности. *Пульмонология*. 2015;25(2):224–228. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228.
   Chikina S.Yu. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Pulmonologiya*. 2015;25(2):224–228. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228.
4. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;(2):12–23. Режим доступа: https://intensive-care.ru/wp-content/uploads/2018/07/01.pdf.
   Belkin AA. Consequences of the intensive care syndrome (IC-syndrome). *Annals of Critical Care*. 2018;(2):12–23. (In Russ.) Available at: https://intensive-care.ru/wp-content/uploads/2018/07/01.pdf.
5. Lee K.K., Davenport P.W., Smith J.A., Irwin R.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Birring S.S.; CHEST Expert Cough Panel. Global Physiology and Pathophysiology of Cough: Part 1: Cough Phenomenology – CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;159(1):282–293. https://doi.org/10.18093/10.1016/j.chest.2020.08.2086.
6. Won H.K., Kang S.Y., Kang Y., An J., Lee J.H., Lee S.M. et al. Cough-Related Laryngeal Sensations and Triggers in Adults With Chronic Cough: Symptom Profile and Impact. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):622–631. https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.5.62.
7. Hilton E., Marsden P., Thurston A., Kennedy S., Decalmer S., Smith J.A. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough. *Respir Med*. 2015;109(6):701–707. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.011.
8. Абросимов В.Н. Хронический кашель. *Терапия*. 2016;1(5):4–12. Режим доступа: https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/32588.
   Abrosimov V.N. Chronic cough. *Therapy*. 2016;1(5):4–12. (In Russ.) Available at: https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/32588.
9. Савлевич Е.Л., Дорощенко Н.Э. Патогенетическое обоснование топической терапии воспалительной патологии ротоглотки. *Фарматека*. 2015;(1):76–79. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30714.
   Savlevich E.L., Doroschenko N.E. Pathogenetic justification of topical treatment of inflammatory pathology of the oropharynx. *Pharmateca*. 2015;(1):76–79. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30714.
10. Рябова М.А. Кашель – междисциплинарная проблема. Современный подход к терапии. *Ремедиум Приволжье*. 2020;(1):20. https://doi.org/10.21145/2686–8113–2020–1–20–22.
    Ryabova M.A. Cough is an interdisciplinary problem. Modern approach to therapy. *Remedium*. 2020;(1):20. (In Russ.) https://doi.org/10.21145/2686–8113–2020–1–20–22.
11. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–725. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70270-X.
12. Tatar M., Plevkova J., Brozmanova M., Pecova R., Kollarik M. Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):121–126. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.11.014.
13. Buday T., Brozmanova M., Biringerova Z., Gavliakova S., Poliacek I., Calkovsky V. et al. Modulation of cough response by sensory inputs from the nose – role of trigeminal TRPA1 versus TRPM8 channels. *Cough*. 2012;8(1):11. https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-11.
14. Murgia V., Manti S., Licari A., De Filippo M., Ciprandi G., Marseglia G.L. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33(1):3–11. https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135.
15. Thompson M., Vodicka T.A., Blair P.S., Buckley D.I., Heneghan C., Hay A.D.; TARGET Programme Team. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. https://doi.org/10.1136/bmj.f7027.
16. Kardos P., Malek F.A. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2017;71(4):221–226. https://doi.org/10.1055/s-0042-116112.
17. Савлевич Е.Л., Дорощенко Н.Э., Славинская И.С., Фариков С.Э. Важные нюансы воспалительного процесса в ротоглотке и выбор тактики оптимального лечения. *Медицинский совет*. 2017;(16):48–54. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-48-54.
    Savlevich E.L., Doroschenko N.E., Slavinskaya I.S., Farikov S.E. Important factors of the inflammatory process in the oropharynx and optimal treatment regimes selection. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(16):48–54. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-48-54.
18. Савлевич Е.Л., Горбунов С.А., Фельшин Д.И., Герасимов А.Н. Анализ схем лечения острого назофарингита по данным поликлиник Управления делами Президента РФ (многоцентровое исследование). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;(1):136–143. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-136-144.
    Savlevich E.L., Gorbunov S.A., Felshin D.I., Gerasimov A.N., Molodnitskaia A.Y. Analysis of diagnosis and treatment approaches for acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract according polyclinics data of the outpatient service of the Presidential Administration of the Russian Federation. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2021;(1):136–144. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-1-136-144.
19. Савлевич Е.Л. Патогенетическое обоснование иммунотерапии хронического тонзиллита. *Фарматека*. 2015;(4):78–81. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30933.
    Savlevich E.L. Pathogenetic substantiation of the immunotherapy of chronic tonsillitis. *Farmateka*. 2015;(4):78–81. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30933.
20. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Анготоева И.Б. Современные представления о роли небных миндалин в системе иммунитета и анализ применения иммунотропных препаратов при хроническом тонзиллите. *Российская оториноларингология*. 2018;(6):48–55. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-48-55.
    Savlevich E.L., Kozlov V.S., Angotoeva I.B. The present-day views of the role of palatine tonsils in the immune system and analysis of application of immunotropic drugs in chronic tonsillitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(6):48–55. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-48-55.
21. Shokry A.A., El-Shiekh R.A., Kamel G., Bakr A.F., Sabry D., Ramadan A. Anti-arthritic activity of the flavonoids fraction of ivy leaves (Hedera helix L.) standardized extract in adjuvant induced arthritis model in rats in relation to its metabolite profile using LC/MS. *Biomed Pharmacother*. 2022;145:112456. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112456.
22. Sierocinski E., Holzinger F., Chenot J.F. Ivy leaf (Hedera helix) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(8):1113–1122. https://doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4.
23. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):70–76.
    Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in respiratory therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(15):70–76. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.
24. Gepdiremen A., Mshvildadze V., Süleyman H., Elias R. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine*. 2005;12(6–7):440–444. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.04.005.
25. Schulte-Michels J., Keksel C., Häberlein H., Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB. *Inflammopharmacology*. 2019;27(2):339–347. https://doi.org/10.1007/s10787-018-0494-9.

Информация об авторах:

Савлевич Елена Леонидовна, д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; старший научный сотрудник отделения оториноларингологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; savllena@gmail.com

Маркус Петр Всеволодович, заведующий оториноларингологическим отделением с кабинетом сурдологии и слухопротезирования, Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31; markusp@inbox.ru

Дорощенко Наталья Эдуардовна, к.м.н., заведующая оториноларингологическим отделением, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119330, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 6; doroschenko-n@ya.ru

Бацкалевич Наталия Александровна, к.м.н., заместитель главного врача по инфекционной службе, Городская клиническая больница №40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189; nabat66@mail.ru

Information about the authors:

Elena L. Savlevich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; Department Senior Researcher Otorhinolaryngology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; savllena@gmail.com

Petr V. Markus, Head of the Department of Otorhinolaryngology with the Office of Audiology and Hearing Aids, Polyclinic No. 3 of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 31, Groholsky Lane, Moscow, 129090, Russia; markusp@inbox.ru

Natalia E. Doroshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology, United Hospital and Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 6, Michurinskiy Ave, Moscow, 119330, Russia; doroschenko-n@ya.ru

Nataliia A. Batskalevich, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician of the Infectious Disease Service, City Clinical Hospital No. 40; 189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102, Russia; nabat66@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-062

Обзорная статья / Review article

Клинические аспекты применения эрдостеина при респираторных заболеваниях

М.А. Карнаушкина, https://orcid.org/0000-0002-8791-2920, kar3745@yandex.ru
Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме
Эрдостеин – препарат, созданный на основе тиола и применяемый в начале только как муколитик. Основным показанием для его применения является лечение острых и хронических заболеваний легких, сопровождающихся затрудненным отхождением мокроты. Лечебный эффект эрдостеина обусловлен действием тиоловых метаболитов, которые, кроме муко-активных, обладают антиоксидантной, противовоспалительной и антибактериальной активностью. Экспериментальные исследования показали, что данный препарат уменьшает степень повреждения легочной ткани, вызванного окислительным стрессом, прежде всего за счет снижения продукции активных форм кислорода. Он увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей, уменьшая тем самым повреждающее действие табачного дыма на эндотелиальные и макрофагальные клетки. В клиническом исследовании RESTORE, изучавшем влияние эрдостеина на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких, было продемонстрировано, что он значительно снижает риск, частоту и тяжесть обострений ХОБЛ вне зависимости от приема пациентами ингаляционных глюкокортикостероидов и уровня эозинофилов. Недавно проведенные экспериментальные работы показали, что эрдостеин также обладает способностью замедлять скорость прогрессирования фиброза в легочной ткани. Авторы исследования предположили, что этот эффект может быть связан с подавлением метаболитом эрдостеина миграции нейтрофилов, ингибированием перекисного окисления липидов и в целом регуляцией антиоксидантных механизмов защиты. Данные, полученные в последних исследованиях, также открывают новые возможности применения эрдостеина у пациентов с бронхиальной астмой и идиопатическим легочным фиброзом, значительно расширяя показания для его назначения.

Ключевые слова: муколитические препараты, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, обострение, бронхиальная астма, идиопатический легочный фиброз

Для цитирования: Карнаушкина М.А. Клинические аспекты применения эрдостеина при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет.* 2023;17(4):132–140. https://doi.org/10.21518/ms2023-062.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical aspects of the use of erdosteine in respiratory diseases

Maria A. Karnaushkina, https://orcid.org/0000-0002-8791-2920, kar3745@yandex.ru
Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract
Erdosteine is a drug based on thiol and used at the beginning only as a mucolytic. The main indication for it is the treatment of acute and chronic lung diseases, accompanied by difficult sputum discharge. The therapeutic effect of erdosteine is due to the action of thiol metabolites, which, in addition to mucoactive, have antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activities. Experimental studies have shown that this drug reduces the degree of damage to lung tissue caused by oxidative stress, primarily by reducing the production of reactive oxygen species. It increases the concentration of IgA in the respiratory mucosa, thereby reducing the damaging effect of tobacco smoke on endothelial and macrophage cells. In the RESTORE clinical study, which studied the effect of erdosteine on the frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, it was demonstrated that it significantly reduces the risk, frequency and severity of COPD exacerbations, regardless of patients taking inhaled corticosteroids and eosinophil levels. Recent experimental studies have shown that erdosteine also has the ability to slow the progression rate of fibrosis in pulmonary tissue. It has been shown to inhibit the development of bleomycin-induced fibrosis. The authors of the study suggested that this effect may be related to the suppression of neutrophil migration metabolite erastheine, the inhibition of lipid peroxidation and, in general, the regulation of antioxidant protection mechanisms Data obtained in recent studies also open up new possibilities for the use of erdosteine in patients with bronchial asthma and idiopathic pulmonary fibrosis, significantly expanding the indications for its use.

Keywords: mucolytic drugs, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, exacerbation, bronchial asthma, idiopathic pulmonary fibrosis

For citation: Karnaushkina M.A. Clinical aspects of the use of erdosteine in respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(4):132–140. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-062.

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

© Карнаушкина М.А., 2023

ВВЕДЕНИЕ

Эрдостеин [N-(карбоксиметилтиоацетил)-гомоцистеин тиолактон] изначально был разработан как муколитическое средство, основным показанием для назначения которого являлось лечение острых и хронических заболеваний легких, течение которых сопровождается образованием трудноотделяемой вязкой мокроты. Сам препарат является пролекарством, активация которого происходит только в процессе его метаболизма в организме человека. Эрдостеин имеет два неактивных атома серы, один из которых содержится в алифатической боковой цепи, а другой заключен в гетероциклическое кольцо (*рис.*) [1]. Абсорбируясь из желудочно-кишечного тракта, препарат метаболизируется в печени до активных метаболитов, с которыми и связан его лечебный эффект. Наиболее значимым из метаболитов эрдостеина является N-тиодигликолиль гомоцистеин, содержащий уже фармакологически активную SH группу [2, 3]. Образовавшийся метаболит вызывает разрыв внутри- и межцепочечных дисульфидных мостиков, стабилизирующих третичные и четвертичные структуры белков [4], что приводит к деполяризации муциновых гликопротеидов, уменьшению вязкости мокроты и, как следствие, к улучшению мукоцилиарного клиренса.

Эрдостеин не является единственным мукоактивным препаратом, созданным на основе тиола. К этой группе относятся хорошо известные и широко применяемые в клинической практике ацетилцистеин (N-ацетилцистеин (NAC)) и карбоцистеин (S-карбоксиметилцистеин). Механизм их муколитического эффекта заключается в снижении вязкости бронхиальных выделений за счет разрушения S-S-связей белков, входящих в состав секрета дыхательных путей. Следует также отметить, что препараты этой группы обладают антиоксидантными свойствами, способны снижать тонус гладких мышц дыхательных путей, препятствовать бактериальной адгезии и ингибировать образование биопленок [4]. Фармакологические эффекты эрдостеина также не ограничиваются только способностью изменять реологические свойства мокроты, ее вязкость, адгезию и эластичность. Первое достаточно полное описание его клинико-фармакологических эффектов было сделано группой ученых в 1996 г. [1].

До этого времени в литературе встречались только отдельные статьи, посвященные данной проблеме. Наиболее интересной является работа, опубликованная в 1991 г. M. Floretti et al., которыми было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, оценивающее влияние эрдостеина на частоту обострений хронического бронхита [5]. В другом исследовании, проведенном H. Hotzinger et al. в 1991 г., представлены данные по исследованию мукоактивного эффекта эрдостеина, которые показали, что в течение недели от начала терапии данным препаратом объем мокроты у пациентов снижался в среднем на 57% [6–8].

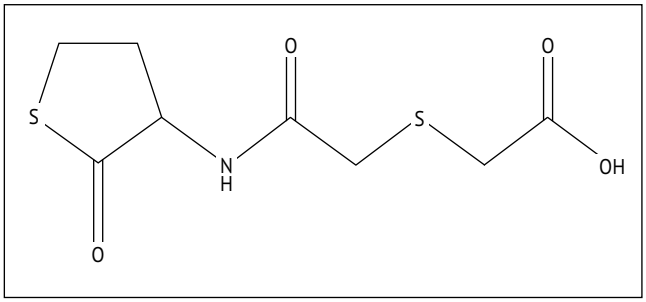
После публикации 1996 г. количество статей, посвященных немуколитическим эффектам эрдостеина, увеличилось, но все-таки оставалось не достаточным. Приведем наиболее значимые из них [9]. В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном в 2015 г. R.W. Dal Negro et al., продемонстрировано антиоксидантное действие эрдостеина у пациентов с ХОБЛ [10]. В рандомизированном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании EQUALIFE, проведенном в 2004 г., убедительно доказано влияние эрдостеина на частоту обострений ХОБЛ [11]. В 2015 г. M. Morreti et al. подтвердили влияние изучаемого препарата на снижение частоты обострений у этой группы больных [12]. В других работах M. Moretti продемонстрировал его антибактериальный, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты [13, 14].

В 2019 г. была опубликована статья, авторы которой объединили результаты всех опубликованных на тот момент исследований, посвященных муколитикам, производных тиола и на основании полученных данных провели сравнительную характеристику наиболее широко применяемых на тот момент препаратов данной группы (*табл. 1*).

Данные, полученные в ходе исследований, проведенных после систематического обзора 2019 г., демонстрируют, что у эрдостеина, кроме представленных в публикации фармакологических эффектов, выявлены дополнительные свойства, играющие значимую роль в лечении не только ряда респираторных заболеваний, таких как пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, и эффекты, которые в будущем вероятно изменят подходы к тактике ведения пациентов с бронхиальной астмой и идиопатическим легочным фиброзом [4].

В этой статье мы представили данные публикаций, содержащих наиболее значимую информацию об эрдостеине за период с 1997 по 2021 г. Поиск проводился по ключевым словам: *erdosteine* AND (*pulmonary disease, chronic obstructive*) OR (*pulmonary* AND *disease* AND *chronic* AND *obstructive* AND *bronchitis*) OR *chronic obstructive pulmonary disease* OR *COPD* AND *Clinical Trial*. Наиболее значимым из них явился опубликованный в 2020 г. систематический обзор, в котором были проанализированы и наиболее полно представлены данные по клинико-фармакологическим свойствам эрдостеина, которые позволяют утверждать, что эрдостеин является не только высокоэффективным муколитическим препаратом, но и обладает другими клиническими аспектами применения при респираторных заболеваниях [15].

● ***Рисунок.*** Химическая структура эрдостеина [1]
● ***Figure.*** Chemical structure of erdosteine [1]



● ***Таблица 1.*** Сравнительная характеристика основных муколитических препаратов на основе тиола (с изм. [4])
● ***Table 1.*** Comparative analysis of the key thiol-based mucolytic drugs (as mod. [4])

Характеристика препаратов	Эрдостеин	N-ацетилцистеин	Карбоцистеин
Муколитическая активность			
Снижение вязкости бронхиального секрета	+	+	+
Снижение количества бронхиального секрета		+	+
Улучшение мукоцилиарного клиренса	+	+	+
Антиоксидантная активность	+	+	+
Противовоспалительная активность	+	+	+
Уменьшение нейтрофильного воспаления		+	
Снижение высвобождения цитокинов	+	+	+
Снижение синтеза протеиназ	+	+	
Снижение уровня провоспалительных белков	+	+	+
Антибактериальная активность	+	+	+
Повышение фагоцитарной активности		+	
Бактериостатическое действие		+	
Снижение бактериальной адгезии	+	+	+
Препятствие образованию биопленки		+	

Муколитические свойства эрдостеина

Основным выводом систематического обзора, опубликованного в 1996 г. и посвященного эрдостеину, явилось то, что данный препарат является эффективным и хорошо переносимым муколитическим препаратом и может использоваться для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью бронхов, с клинической эффективностью, не уступающей амброксолу. В исследовании также был сделан вывод, что эрдостеин нормализует выработку и вязкость слизи, улучшая мукоцилиарный транспорт [1]. Данное исследование показало, что муколитическая активность эрдостеина достаточно хорошо изучена и доказана, поэтому работ, посвященных этому клиническому аспекту применения препарата, после 1997 г. было опубликовано немного. Так, исследование 1999 г., проведенное H. Hosoe et al., в котором изучалось влияние эрдостеина на раствор муцина *in vitro* на мукоцилиарный транспорт у перепелов, на продукцию бронхиального секрета у крыс и на кашлевые рефлексы у морских свинок, позволило сделать вывод, что эрдостеин способствует улучшению мукоцилиарного клиренса [16, 17].

В докладе Американского колледжа врачей, посвященном проблеме кашля и опубликованном в 1998 г., эрдостеин упоминается как препарат, который в ходе проведенных клинических исследований показал высокую эффективность в лечении кашля и улучшении мукоцилиарного клиренса у пациентов с бронхитом [18]. Данные исследований, посвященных муколитическому эффекту эрдостеина и опубликованных в системе PubMed (с 1960 по 2004 г.), позволили в 2006 г. включить эрдостеин в клинические рекомендации Американского колледжа врачей как препарат, имеющий высокий уровень доказательности противокашлевого и муколитического эффектов при лечении пациентов с бронхитом [19].

В 2020 г. был опубликован систематический обзор, в котором авторы не только подтвердили уже доказанные эффекты этого препарата, но представили и проанализировали данные о его других лечебных эффектах [20].

Антиоксидантные и противовоспалительные свойства эрдостеина

В последнее время внимание исследователей было сосредоточено на антиоксидантных и противовоспалительных свойствах эрдостеина. В ходе воспалительного процесса, в том числе в респираторном тракте, развивается оксидативный стресс, сопровождающийся выделением большого количества свободных радикалов, оказывающих мощное повреждающее воздействие на окружающие органы и ткани. С целью снижения его активности, а следовательно, для предотвращения прогрессирования, хронизации респираторного заболевания, поражения здоровых клеток и тканей, важное значение приобретает контроль над развитием этого дисбаланса со стороны защитных сил организма. Именно это защитное антиоксидантное действие эрдостеин реализовывает за счет своего метаболита, блокирующего активные формы кислорода (АФК) [17] и регулирующего продукцию АФК, вырабатываемых нейтрофилами [3]. Данный эффект эрдостеина был подтвержден в исследовании P.C. Braga et al., которое показало достоверное дозозависимое ингибирование метаболитом препарата окислительных реакций с участием нейтрофилов [21]. Метаболит эрдостеина также продемонстрировал свою эффективность в профилактике индуцированного пероксидом водорода окислительного стресса в клетках аденокарциномы легкого человека [22]. Полученные результаты вероятно связаны с тем, что активная SH группа метаболита эрдостеина способна блокировать активные формы кислорода [23]. Это предположение подтверждается данными исследований, проведенных на экспериментальных моделях и продемонстрировавших, что эрдостеин уменьшает повреждение легочной ткани, вызванное окислительным стрессом [24–26] за счет ингибирования синтеза воспалительных белков [27]. В другом исследовании, посвященном влиянию эрдостеина на перекисное окисление липидов у курящих людей без патологии бронхолегочной системы, авторы выявили, что один месяц приема изучаемого препарата значительно снижал концентрацию тиобарбитуровых кислот (маркер перекисного окисления), образующихся в том числе после вдыхания дыма [28]. В другом исследовании показано,

что эрдостеин (600 мг/сут), назначаемый в течение 10 дней пациентам с ХОБЛ с легким и среднетяжелым течением вне обострения, приводил к существенному снижению уровней АФК в крови и интерлейкина-8 в бронхиальном секрете всего через 4 дня после начала лечения. Исследователями было продемонстрировано достоверное снижение уровня 8-изопростана (продукт перекисного окисления липидов) в крови пациентов через 10 дней после начала приема эрдостеина [29].

В 2016 г. была опубликована работа, посвященная изучению влияния эрдостеина (600 мг/сут) на окислительный стресс, вызванный физической нагрузкой, у 24 пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ [30]. После 10 дней приема препарата уровни АФК и 8-изопростана в плазме крови, измеренные в состоянии покоя (до тренировки), были сопоставимы в 2 группах. Однако после 6-минутного теста с ходьбой повышение уровней АФК и 8-изопростана в крови было значимо ниже в группе, получавшей эрдостеин. Полученные данные позволили сделать вывод, что препарат способствует устранению дисбаланса в системе антиоксидантной защиты, развившегося после физической нагрузки.

Противовоспалительный эффект эрдостеина также связан с подавлением синтеза медиаторов воспаления, таких как цитокины IL-1 β, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли α и транскрипционный фактор NF-κB [15].

Антибактериальный эффект эрдостеина

Другим клинико-фармакологическим эффектом эрдостеина, который активно изучается в последнее время, является его антибактериальное воздействие. Предполагается, что в первую очередь это связано со способностью препарата повышать концентрацию антибиотика в мокроте и снижать бактериальную адгезию к слизистой дыхательных путей. На экспериментальных моделях исследователями было показано, что препарат ингибирует вызванную бактериальным липополисахаридом (ЛПС) активацию макрофагального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза (NF-κB) [31], а также фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкина (IL)-1β и продукцию свободных радикалов [32]. K. Hayashi et al. сообщили, что эрдостеин ингибировал индуцированную бактериальными ЛПС миграцию нейтрофилов в легочную ткань мышей [33], апоптоз клеток эпителия бронхов крыс [34] и высвобождение эластазы из нейтрофилов человека [35].

Другими исследователями было продемонстрировано, что эрдостеин изменяет структуру бактериального белка – пилина, составляющего основу пили или фимбрий, использующихся микроорганизмами для клеточной адгезии. Взаимодействие между -SH группами метаболита эрдостеина и дисульфидными связями пилинов приводит к морфологическим изменениям в структуре белка, которое препятствует связыванию бактерий с рецепторами клеток хозяина. Было продемонстрировано, что изучаемый препарат, изменяя структуру фимбрий, значительно снижал адгезивные свойства *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [36].

Возможно, что этот эффект объясняет результаты, полученные в работе P.C. Braga и M. Dal Sasso, которые показали, что добавление эрдостеина к кларитромицину или ципрофлоксацину приводило к снижению адгезии *Staphylococcus aureus* к клеткам респираторного эпителия по сравнению с изолированным назначением антибиотика [37, 38].

В ходе проведенных исследований было показано, что эрдостеин достоверно снижал скорость генетически обусловленной гибели эпителиальных клеток легких – апоптоза, вызванного липополисахаридами, входящими в состав клеточной стенки бактерий [39].

Роль эрдостеина в снижении риска обострений ХОБЛ

Наиболее значимыми работами, опубликованными до 1996 г. [1] и посвященными проблеме влияния эрдостеина на риск обострений ХОБЛ и хронического бронхита, явились два исследования: M. Fioretti и M. Bandera 1991 года [5] и C.F. Marchioni et al. 1995 года [40].

M. Fioretti и M. Bandera провели двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором оценивался эффект 6-месячного лечения эрдостеином (600 мг/сут) у 132 пациентов с хроническим бронхитом [5]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что эрдостеин значимо снижал частоту, тяжесть и длительность обострений.

C.F. Marchioni et al. в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, в которое были включены 237 пациентов с инфекционным обострением хронического бронхита, получавших монотерапию эрдостеином (600 мг/сут) или эрдостеин в сочетании с амоксициллином (1500 мг/сут) в течение 10 дней, доказали, что клинические симптомы обострения бронхита быстрее регрессировали у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с теми, кто получал только антибиотики [40].

Данные по основным исследованиям, проведенным после 1996 г. и посвященным клинико-фармакологическим эффектам эрдостеина, представлены в *табл. 2*.

Проведенные исследования подтвердили полученные ранее данные о снижении риска, тяжести и длительности обострений ХОБЛ и хронического бронхита при приеме препарата во время обострения, а также выявили аналогичный эффект при назначении эрдостеина пациентам вне обострения этих заболеваний [44]. В исследовании M. Aubier et al. (1999) клиническая эффективность лечения эрдостеином 300 мг 2 раза в сут. в течение 3 нед. оценивалась у 170 пациентов с хроническим бронхитом и хронической гиперсекрецией вне обострения [41]. Глобальный индекс эффективности терапии, включавший наличие гнойной мокроты, частоту и интенсивность кашля, частоту приступов затрудненного дыхания, выраженность одышки, был статистически значимо выше при лечении эрдостеином по сравнению с плацебо.

В исследовании EQUALIFE (2004) оценивали эффективность лечения эрдостеином в дозе 300 мг 2 раза в день, назначенного в течение 8 мес. 155 пациентам с ХОБЛ средней степени тяжести [11]. По сравнению

● ***Таблица 2.*** Основные клинические исследования клинико-фармакологических эффектов эрдостеина при хроническом бронхите или ХОБЛ (1997–2021 гг.)

● ***Table 2.*** The major clinical trials of the clinical and pharmacological effects of Erdosteine in chronic bronchitis or COPD (1997–2021)

Выходные данные	Тип исследования	Продолжительность исследования (дни)	Количество пациентов	Заболевание	Результаты исследования
M. Aubier et al., 1999 [41]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное параллельно-групповое	21	170	Хронический обструктивный бронхит с гиперсекрецией, ремиссия	Глобальный индекс эффективности (гнойность и вязкость мокроты, частота и интенсивность кашля + частота приступов затрудненного дыхания + выраженность одышки), статистически достоверно был выше у пациентов, получавших эрдостеин по сравнению с плацебо
M. Moretti et al., 2004 [11]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное параллельно-групповое	32	124	ХОБЛ, ремиссия	Достоверное уменьшение числа и тяжести обострений, дней госпитализации, а также улучшение качества жизни по сравнению с плацебо
E. Crisafulli et al., 2007 [42]	Проспективное параллельное открытое пилотное	15	30	Пожилые пациенты, ХОБЛ, бронхоэктазы	Снижение плотности, гнойности и объема бронхиального секрета, улучшение показателей спирометрии у пациентов, получавших эрдостеин
R.W. Dal Negro et al., 2017 [43]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное параллельно-групповое	52	445	ХОБЛ (II и III стадии по GOLD), ремиссия	Снижение частоты обострений на 19,4% и их продолжительности на 24,6%, улучшение клинических показателей тяжести, сокращение использования бронхолитиков по сравнению с плацебо

с плацебо, эрдостеин значимо сократил количество обострений заболевания и длительность госпитализации.

В другом исследовании, опубликованном в 2007 г., авторы продемонстрировали, что прием эрдостеина в сочетании с физиотерапевтическими процедурами по сравнению с изолированным проведением физиотерапии в течение 15-дневного периода у 30 пожилых пациентов с ХОБЛ с бронхоэктазами и хронической гиперсекрецией слизи быстрее приводил к снижению плотности, гнойности и объема бронхиального секрета. Спирометрические показатели, такие как объем форсированного выдоха за первую секунду и форсированная жизненная емкость легких по сравнению с исходными значениями, также улучшались быстрее в группе пациентов, принимавших эрдостеин [42].

Роль эрдостеина в прогнозе течения и качества жизни пациентов с ХОБЛ и хроническим бронхитом

Большинство хронических заболеваний бронхолегочной системы сопровождаются дисбалансом в системе свободнорадикальных, что приводит к нарушению процессов антиоксидантной защиты и развитию хронического воспалительного процесса [45]. На основании данных, полученных при изучении антиоксидантной роли эрдостеина в лечении бронхолегочных заболеваний, ученые предположили, что дисбаланс в системе антиоксидантной защиты, развивающийся у курильщиков и приводящий к развитию бронхиальной обструкции, может быть уменьшен при приеме эрдостеина. Была выдвинута гипотеза об улучшении бронхиальной проходимости у курящих пациентов с ХОБЛ за счет уменьшения количества продуктов свободнорадикального окисления и, как следствие, к снижению бронхиальной гиперреактивности на фоне приема изучаемого препарата. Для проверки этого предположения было спланировано и проведено исследование, включившее 30 курильщиков, страдающих ХОБЛ легкой и средней степени тяжести вне обострения. Им был назначен один из препаратов: эрдостеин 300 мг или NAC 600 мг или плацебо 2 раза в сут. в течение 10 дней [46]. Как эрдостеин, так и NAC вызывали быстрое и статистически значимое падение уровня АФК в крови. Однако только эрдостеин снижал уровень 8-изопростана и значимо улучшал показатели теста с бронхолитиком у пациентов с ХОБЛ. Динамика показателей ОФВ1 у этих пациентов имела отрицательную корреляцию с изменениями уровня 8-изопростана.

В следующем исследовании, включавшим 12 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести, оценивалось влияние эрдостеина на другой маркер окислительного стресса – эйкозаноиды (окислительные производные полиненасыщенных жирных кислот) [47]. Полученные результаты показали, что эрдостеин вызывал значительное снижение лейкотриена B4 и АФК в сыворотке крови, что коррелировало с выраженным приростом показателей ОФВ1.

C.A. Castro Pereira et al. в 2020 г. в открытом несравнительном исследовании, включавшем 41 пациента с ХОБЛ, продемонстрировали, что лечение эрдостеином может приводить к клиническому улучшению и улучшению качества жизни без изменений спирометрических показателей, теста с бронхолитиком и уровней газов крови [48].

В плацебоконтролируемом исследовании, в которое были включены пациенты с ХОБЛ легкой и средней степенями тяжести, получавшие эрдостеин (900 мг/сут или 600 мг/сут) или плацебо в течение 28 дней в дополнение к своей базовой терапии, показано, что у пациентов, принимавших эрдостеин, со 2-й нед. лечения наблюдалось снижение уровня АФК [49]. На 4-й нед. исследования это снижение стало статистически отличаться и между группами, получавшими разные дозы препарата. У пациентов, принимавших эрдостеин 900 мг/сут значимо быстрее

снижался уровень 8-изопростана крови и был выше процент бронхиальной обратимости по ОФВ1 при пробе с сальбутамолом 400 мкг, что свидетельствовало о наличии у эрдостеина эффекта усиления реакции дыхательных путей на бронхолитики.

По данным исследования RESTORE, в котором одна группа пациентов с ХОБЛ получала эрдостеин (600 мг/сут), а вторая – плацебо в дополнение к базисной терапии, частота использования бронходилататоров короткого действия по потребности после выписки из стационара у пациентов первой группы увеличилась только у 10,2% больных, в то время как в группе плацебо данный показатель составил 33,7%. При этом не было выявлено достоверных различий между группами пациентов, получавших эрдостеин и плацебо по уровням ОФВ1, ФЖЕЛ и показателей 6-минутного теста. Учитывая то, что увеличение потребности в бронходилататорах короткого действия ассоциируется с увеличением риска развития обострений [44, 50], данный эффект подтверждает перспективы использования эрдостеина для плановой поддерживающей терапии ХОБЛ с целью повышения эффекта базисной бронхолитической терапии [51].

Исследование EQUALIFE, опубликованное в 2004 г. и включавшее 124 пациента, показало, что среди пациентов, принимавших 600 мг/сут эрдостеина в течение 8 мес., число обострений и госпитализаций было существенно ниже, чем в группе плацебо, а количество пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни выше [11]. Однако продолжительность лечения (8 мес. в зимний период) и размер выборки в этом исследовании были недостаточны для достоверной оценки роли эрдостеина в качестве базисной терапии у пациентов с ХОБЛ.

В 2015 г. M. Moretti et al. продемонстрировали достоверное снижение уровня С-реактивного белка, уменьшение респираторных жалоб, повышение спирометрических показателей и более позднее развитие обострений у пациентов с ХОБЛ, которые в течение 10 дней получали эрдостеин 900 мг после выписки их из стационара, где они проходили лечение в связи с обострением заболевания и получали стандартную терапию [12].

Было проведено рандомизированное двойное слепое параллельное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 90 пациентов, одна группа из которых получала эрдостеин и левофлоксацин, а вторая – только левофлоксацин. Исследование показало, что пациенты, получавшие вместе с антибиотиком эрдостеин, значимо реже использовали бронходилататоры, что подтверждает роль изучаемого препарата в снижении риска обострений ХОБЛ и повышении их качества жизни [52].

В 2017 г. было опубликовано крупнейшее многоцентровое исследование RESTORE [44]. Оно посвящено изучению клинико-фармакологических эффектов препаратов, созданных на основе тиола. В нем приняли участие 467 пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с частыми обострениями в течение года, потребовавшие медицинского вмешательства. При этом у них не должно было быть обострений в течение предшествующих включению в исследование в течение 2 мес. На протяжении 12 мес. в дополнение к базисной терапии ХОБЛ 228 пациентов получали эрдостеин в стандартной дозировке – 300 мг 2 раза в сут., а 239 – плацебо. Было установлено, что эрдостеин снижал частоту обострений на 19,4% в основном за счет снижения частоты легких обострений. Не было выявлено существенной разницы между исследуемыми группами по частоте умеренных и тяжелых обострений. Однако было установлено, что эрдостеин вызвал снижение продолжительности всех обострений в течение 12 мес. на 24,6% независимо от их тяжести. С целью уточнения полученных данных был дополнительно проведен анализ частоты обострений у 254 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести, из которых 126 получали эрдостеин, а 128 – плацебо. Проведенный анализ показал снижение на 47% частоты обострений у пациентов с ХОБЛ, принимавших эрдостеин по сравнению с плацебо. Он продемонстрировал также снижение частоты легких обострений на 58,3% и сокращение их продолжительности [53]. Лечение исследуемым препаратом приводило к увеличению среднего временного промежутка до первого обострения (182 дня для эрдостеина против 169 дней для плацебо) и среднего времени без обострения (279 дней для эрдостеина против 228 дней для плацебо). При этом не было выявлено значимых различий по частоте, продолжительности обострений и среднему времени до первого обострения между пациентами с ХОБЛ, терапия которых одновременно с приемом эрдостеина включала или не включала ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС): частота обострений у пациентов, использовавших ИГКС, снизилась на 19,5%, у не использовавших – на 19,3%.

В отличие от данных исследования RESTORE, в исследовании BRONCUS, посвященном изучению эффекта терапии N-ацетилцистеином, не было выявлено влияния NAC на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ, получавших ИГКС [54].

В 2010 г. опубликован систематический обзор, в котором на основании данных 15 релевантных исследований, проведенных с 1996 по 2010 г., были представлены доказательства эффективности эрдостеина у взрослых пациентов с диагнозами хронического бронхита или ХОБЛ как в период обострения, так и в период ремиссии [40]. По данным этого исследования с 1996 по 2010 г. было опубликовано только одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором приняли участие 1046 пациентов старше 18 лет. Оно показало, что лечение эрдостеином приводит к быстрому регрессу клинической симптоматики по сравнению с другими муколитиками, и что одновременное назначение эрдостеина и антибиотиков более эффективно, чем изолированная антибактериальная терапия в период обострения заболеваний.

В систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном уже в 2017 г., были проанализированы данные о клинических эффектах эрдостеина, представленные в 10 исследованиях с участием 1 278 пациентов

с хроническим бронхитом или ХОБЛ [41]. По данным этого обзора лечение эрдостеином значительно уменьшает клинические проявления и снижает риск обострений. Так, у пациентов с ХОБЛ, получавших эрдостеин, был продемонстрирован более длительный временной интервал до следующего обострения, снижение их тяжести и продолжительности.

Исследование, проведенное в 2019 г. P. Rogliani et al. [55], позволило изменить рекомендации по применению эрдостеина у больных с ХОБЛ. В Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2019 г. указано, что муколитические / антиоксидантные агенты, такие как эрдостеин, S-карбоксиметилцистеин и NAC, должны использоваться у пациентов, не получающих ИГКС, поскольку именно у этой категории больных они снижают риск обострения заболевания[1]. В 2019 г. P. Rogliani et al. опубликовали метаанализ, посвященный оценке эффективности снижения риска, частоты и длительности обострений для эрдостеина, S-карбоксиметилцистеина и NAC у пациентов с ХОБЛ [55]. Были проанализированы данные 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 2 753 пациента с ХОБЛ (11,15% получали эрдостеин, 18,27% – S-карбоксиметилцистеин, 20,41% – NAC и 50,16% – плацебо). Показано, что все 3 препарата снижали риск обострений. Однако данный эффект у эрдостеина был зарегистрирован значительно чаще, кроме того, было продемонстрировано, что он и NAC уменьшали продолжительность обострений. Был продемонстрирован и высокий профиль безопасности всех препаратов указанной группы.

На основании полученных P. Rogliani et al. данных в последней версии GOLD 2022 появилось уточнение, что эрдостеин может использоваться у пациентов с ХОБЛ вне зависимости от наличия в их базовой терапии ИГКС, что не влияет на его клиническую эффективность[2].

Новые показания к назначению эрдостеина

В ходе нашей статьи были отобраны исследования, которые открывают новые возможности применения эрдостеина при лечении пациентов с бронхолегочной патологией. Так, недавно опубликованы данные экспериментального исследования применения эрдостеина на модели аллергического воспаления у морской свинки, которые показали, что 10-дневное лечение эрдостеином приводит к расширению бронхов и улучшению функции мерцательного эпителия, не снижая при этом кашлевой рефлекс и, следовательно, не подавляя эвакуацию слизи из дыхательных путей [56]. Авторы также продемонстрировали снижение уровня воспалительных цитокинов (интерлейкин-5, интерлейкин-13) и увеличение концентрации интерлейкина-10, являющегося регулятором аллергических реакций. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования эрдостеина у пациентов с бронхиальной астмой.

Опубликованные ранее исследования продемонстрировали, что мукоактивные препараты на основе тиола могут быть использованы для лечения идиопатического легочного фиброза [4]. Однако это касалось преимущественно клинико-фармакологических эффектов NAC. Недавно проведенные экспериментальные работы показали, что эрдостеин также обладает способностью замедлять скорость прогрессирования фиброза в легочной ткани. Было доказано, что препарат препятствует развитию блеомицин-индуцированного фиброза в легких крыс. Авторы исследования предположили, что этот эффект может быть связан с подавлением метаболитом эрдостеина миграции нейтрофилов, ингибированием перекисного окисления липидов и в целом регуляцией антиоксидантных механизмов защиты [24, 57, 58].

A. Guzel et al. подтвердили роль эрдостеина как ингибитора нитрозивного стресса при заболеваниях органов дыхания и продемонстрировали, что метаболит данного препарата снижает синтез интерлейкина-6, TNF-α и NF-kB, препятствуя тем самым развитию легочного фиброза, вызванного блеомицином [59]. Эти экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эрдостеин заслуживает дальнейшего изучения его места в терапии пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные исследования наглядно демонстрируют муколитические эффекты эрдостеина и подтверждают, что показанием для его применения безусловно являются заболевания дыхательных путей с образованием вязкой, трудноотделяемой мокроты. Получены также неоспоримые данные о том, что эрдостеин обладает мощной антиоксидантной, противовоспалительной, антибактериальной, а возможно и антифибротической активностью. Препарат способствует расширению бронхов, повышая эффективность бронхолитической терапии, снижает частоту и длительность обострений ХОБЛ и хронического бронхита, удлиняет сроки между обострениями, снижает их риск. Повышение антимикробной активности антибактериальных препаратов при совместном применении с эрдостеином позволяет рекомендовать его применение у пациентов с пневмониями.

Вероятно, в ближайшее время могут появиться рекомендации по длительному приему эрдостеина как препарата, рекомендованного при ведении пациентов с бронхиальной астмой и прогрессирующим легочным фиброзом. И хотя в настоящий момент его роль в терапии этих заболеваний не определена и требует дальнейшего изучения, полученные экспериментальные данные делают необходимым проведение дальнейших рандомизированных контролируемых клинических исследований в этом направлении.

Поступила / Received 22.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2023
Принята в печать / Accepted 13.03.2023

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019. Available at: www.goldcopd.com.
[2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2.

Список литературы / References

1. Dechant K.L., Noble S. Erdosteine. *Drugs.* 1996;52(6):875–82. https://doi.org/10.2165/00003495-199652060-00009.
2. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med.* 2007;1(3):307–316. https://doi.org/10.1586/17476348.1.3.307.
3. 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.
4. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;(48):185–194. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.11.009.
5. Fioretti M., Bandera M. Prevention of exacerbations in chronic bronchitic patients with erdosteine. *Med Praxis.* 1991;(12):219–227.
6. Hotzinger 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.
7. Zanasi A., Menarini A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med Praxis.* 1991;(12):207–217.
8. Ghiringhelli G. Cross-over study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase: controlled double-blind study vs placebo. *Arch Med Int.* 1995;47(4):113–120.
9. Чикина С.Ю. Муколитики: современная роль в ведении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология.* 2015;(4):18–25. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_23.pdf
   Chikina S.Yu. Mucolytics: a modern role in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya Pul'monologiya.* 2015;(4):18–25. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_23.pdf
10. Dal Negro R.W., Visconti M., Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxi-dative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebocontrolled trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;(33):47–51. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.06.004.
11. 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 pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(4):143–152. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660.
12. Moretti M., Fagnani S. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;(10):2319–2325. https://doi.org/10.2147/COPD.S87091.
13. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(3):333–343. https://doi.org/10.1517/17425250902814790.
14. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med.* 2007;1(3):307–316. https://doi.org/10.1586/17476348.1.3.307.
15. 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.
16. 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.
17. Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1998;40(3):165–171. https://doi.org/10.1016/s1056-8719(98)00053-7.
18. 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(2):133S–81S. https://doi.org/10.1378/chest.114.2_supplement.133s.
19. Bolser D.C. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1):238S–249S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.238S.
20. 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.
21. 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. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(8):739–746. https://doi.org/10.1055/s-0031-1300281.
22. Marabini L., Calò R., Braga P.C. Protective effect of erdosteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA-damage in lung epithelial cells. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(12):700–706. https://doi.org/10.1055/s-0031-1300590.
23. Braga P.C., Culici M., Dal Sasso M., Falchi M., Spallino A. Free radical scavenging activity of erdosteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacology.* 2010;85(4):195–202. https://doi.org/10.1159/000275063.
24. Boyaci H., Maral H., Turan G., Başyiğit I., Dillioğlugil 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.
25. Demiralay R., Gürsan N., Ozbilim G., Erdogan G., Demirci E.. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J Appl Toxicol.* 2006;26(4):301–308. https://doi.org/10.1002/jat.1133.
26. Erdem A., Gedikli E., Yersal N., Karaismailoglu S., Muftuoglu S., Fadillioglu E., Tuncer M. Protective role of erdosteine pretreatment on oleic acid-induced acute lung injury. *J Surg Res.* 2017;213:234–242. https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.02.061.
27. Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol.* 2012;84(5):581–590. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005.
28. Basyigit I., Yildiz F., Cekmen M., Duman C., Bulut O. Effects of erdosteine on smoking-induced lipid peroxidation in healthy smokers. *Drugs.* 2005;6(2):83–89. https://doi.org/10.2165/00126839-200506020-00003.
29. 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.
30. Dal Negro R.W., Visconti M. Erdosteine reduces the exercise-induced oxidative stress in patients with severe COPD: results of a placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;(41):48–51. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.09.007.
31. Park J.S., Park M.-Y., Cho Y.-J., Lee J.H., Yoo C.-G., Lee C.-T., Lee S.-M. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation.* 2016;39(4):1573–1581. https://doi.org/10.1007/s10753-016-0393-4.
32. 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 radical 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.
33. Hayashi K., Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52(11):1411–1416. https://doi.org/10.1211/0022357001777414.
34. Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. Regulation of sepsis-induced apoptosis of pulmonary cells by posttreatment of erdosteine and N-aceylcysteine. *Toxicology.* 2006;228(2–3):151–161. https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.08.027.
35. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Verducci P., Lo Verso R., Marabini L. Effect of metabolite I of erdosteine on the release of human neutrophil elastase. *Pharmacology.* 2006;77(3):150–154. https://doi.org/10.1159/000094379.
36. Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung.* 1999;49(4):344–350. https://doi.org/10.1055/s-0031-1300425.
37. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001;47(3):208–214. https://doi.org/10.1159/000063223.
38. Dal Sasso 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/.
39. Лазарева Н.Б., Максимов М.Л., Кукес И.В. Рациональная муколитическая терапия при респираторных заболеваниях: клиническая интерпретация фармакологических свойств для обоснованного выбора. *Медицинский совет.* 2021;(12):181–191. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191.
   Lazareva N.B., Maximov M.L., Kukes I.V. Rational mucolytic therapy in respiratory diseases: clinical interpretation of pharmacological properties for informed choice. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(12):181–191. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191.
40. 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):612–628. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986/.
41. Aubier M., Berdah L. Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdostein) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion. *Rev Mal Respir.* 1999;16(4):521–528. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10549062.

42. Crisafulli E., Coletti O., Costi S., Zanasi E., Lorenzi C., Lucic S. et al. Effectiveness of erdosteine in elderly patients with bronchiectasis and hypersecretion: a 15-day, prospective, parallel, open-label, pilot study. *Clin Ther* 2007;29(9):2001–2009. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.09.003.
43. 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):1700711. https://doi.org/10.1183/13993003.00711-2017.
44. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А. Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2022;32(2):253–259. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259.
Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Suvorova O.A. The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2022;32(2):253–259 (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259.
45. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763. https://doi.org/10.1155/2017/8416763.
46. Dal Negro R., Visconti M., Trevisan F., Bertacco S., Micheletto C., Tognella S. Erdosteine enhances airway response to salbutamol in patients with mild-to-moderate COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2008;2(5):271–277. https://doi.org/10.1177/1753465808096109.
47. Dal Negro R.W., Visconti M., Tognella S., Micheletto C. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(1):41–45. https://doi.org/10.5414/cpp49041.
48. Cazzola M., Floriani I., Page C.P. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(2):135–144. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.10.002.
49. Dal Negro R.W., Visconti M., Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;33:47–51. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.06.004.
50. Jenkins C.R., Postma D.S., Anzueto A.R., Make B.J., Peterson S., Eriksson G., Calverley P.M. Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015;15:97. https://doi.org/10.1186/s12890-015-0077-0.
51. Авдеев С.Н. Значение мукоактивных препаратов в терапии ХОБЛ. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2015;(4):206–211. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL.
Avdeev S.N. The importance of mucoactive drugs in the treatment of COPD. *RMJ. Medical Review.* 2015;(4):206–211. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL.
52. Tjandrawinata R.R., Nofiarny D., Mangunegoro H., Rahmawati I., Yunus F. The Role of Erdosteine in Reducing the Need for Bronchodilators During Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Indones Med Association.* 2007;2007:337–345. Available at: https://www.researchgate.net/publication/279998781_The_role_of_erdosteine_in_reducing_the_need_for_bronchodilators_during_acute_exacerbation_of_chronic_obstructive_pulmonary_disease.
53. Calverley P.M., Page C., Dal Negro R.W., Fontana G., Cazzola M., Cicero A.F., Pozzi E., Wedzicha J.A. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2733–2744. https://doi.org/10.2147/COPD.S221852.
54. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N.R., Troosters T., van Herwaarden C., Pellegrino R. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9470):1552–1560. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66456-2.
55. Rogliani P., Matera M.G., Page C., Puxeddu E., Cazzola M., Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary 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.
56. 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.
57. Sogut S., Ozyurt H., Armutcu F., Kart L., Iraz M., Akyol O. et al. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur J Pharmacol.* 2004;494(2–3):213–220. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.04.045.
58. 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.
59. Guzel A., Kayhan S., Tutuncu S., Guzel A., Duran L., Alacam H. et al. Attenuation of bleomycin induced lung fibrosis by erdosteine and inhibition of the inducible nitric oxide synthase. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116(3):196–202. https://doi.org/10.4149/bll_2015_039.

Информация об авторе:

Карнаушкина Мария Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; kar3745@yandex.ru

Information about the author:

Maria A. Karnaushkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kar3745@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-056

Обзорная статья / Review article

Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии

А.А. Минаков[1]✉, minakom@mail.ru, **В.В. Вахлевский**[1], **Н.И. Волошин**[1], **М.А. Харитонов**[1], **В.В. Салухов**[1], **В.В. Тыренко**[1], **Ю.В. Рудаков**[1], **Е.Н. Вахлевская**[2], **Е.В. Алехина**[1]

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

[2] Консультативно-диагностическая поликлиника Ленинградского военного округа №104; 190031, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 3/5

Резюме

Пневмония является самой распространенной и смертельно опасной нозологией среди всех болезней органов дыхания, ассоциированной с микроорганизмами. Несмотря на достигнутые успехи в антибактериальной и противовирусной терапии, летальность по причине пневмонии не снижается. Стоит отметить, что сама проблема инфекционной патологии всегда обсуждалась лишь в узких кругах специалистов, что привело к ее недооценке, в т. ч. в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В настоящее время научные возможности не достигли своего совершенства в этиологической диагностике пневмонии. Немалую озабоченность вызывает отсутствие в программе обучения врачей-терапевтов и пульмонологов разделов, посвященных иммунологии, и, как следствие, незнание большинством медицинских специалистов основ иммунного ответа при различных инфекционных заболеваниях, в частности различий иммунного ответа макроорганизма при вирусных и бактериальных инфекциях, стадий иммунного ответа, различий между врожденными и адаптивными иммунными реакциями, возможностей иммунокорригирующей терапии. Являясь последователями пульмонологической научной школы академика Н.С. Молчанова, в данном обзоре мы оценили взаимовлияние этиологических факторов и иммунных особенностей организма на течение и исходы пневмонии с учетом современных научных знаний. Сформулировано актуальное определение пневмонии, подробно освещены вопросы этиологии пневмонии с позиции микробиома легких, особенности иммунного ответа макроорганизма при вирусных и бактериальных пневмониях, неосновательность иммунной защиты и влияние на это коморбидности. Понимание процессов, которые приводят к нарушению респираторного микробиома, размножению патобионтов, присоединению полирезистентных патогенных микроорганизмов, и адекватная оценка реактивности макроорганизма будут способствовать разработке новых терапевтических подходов в лечении пневмоний.

Ключевые слова: пневмония, микробиом дыхательных путей, этиология пневмонии, иммунология пневмонии, реактивность макроорганизма

Для цитирования: Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И., Харитонов М.А., Салухов В.В., Тыренко В.В., Рудаков Ю.В., Вахлевская Е.Н., Алехина Е.В. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. *Медицинский совет*. 2023;17(4):141–153. https://doi.org/10.21518/ms2023-056.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia

Alexey A. Minakov[1]✉, minakom@mail.ru, **Vitalii V. Vakhlevskii**[1], **Nikita I. Voloshin**[1], **Mikhail A. Kharitonov**[1], **Vladimir V. Salukhov**[1], **Vadim V. Tyrenko**[1], **Yuri V. Rudakov**[1], **Evgeniya N. Vakhlevskaya**[2], **Ekaterina V. Alekhina**[1]

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

[2] Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Leningrad Military District No. 104; 3/5, Sadovaya St., St Petersburg, 190031, Russia

Abstract

Pneumonia is the most common and deadly nosology among all respiratory diseases associated with microorganisms. Despite advances in antibacterial and antiviral therapy, mortality due to pneumonia is not decreasing. It should be noted that the problem of infectious pathology has always been discussed only in narrow circles of specialists, which led to its underestimation, including during the pandemic of a new coronavirus infection. At present, scientific possibilities have not reached their perfection in the etiological diagnosis of pneumonia. Of no small concern is the lack of sections on immunology in the training program for general practitioners and pulmonologists and, as a result, the lack of knowledge by most medical specialists of the basics of the immune response in various infectious diseases, in particular, the differences in the immune response of a macroorganism in viral and bacterial infections, the stages of the immune response, differences between innate and adaptive immune responses, possibilities of immunocorrective therapy. Being followers of the scientific school of pulmonology of academician N.S. Molchanov, in this review, we evaluated the features of etiological factors and immune characteristics of the body on the course and outcomes of pneumonia, taking into account modern scientific knowledge. The current definition of pneumonia is formulated, the issues of the etiology of pneumonia from the perspective of the lung microbiome, the features of the immune response of the macroorganism in viral and bacterial pneumonia, the inconsistency of immune protection and the impact of comorbidity on this

© Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И., Харитонов М.А., Салухов В.В., Тыренко В.В., Рудаков Ю.В. и др., 2023

are covered in detail. Understanding the processes that lead to the disruption of the respiratory microbiome, the multiplication of pathobionts, the attachment of multiresistant microorganisms and the reactivity of the macroorganism will contribute to the development of new therapeutic approaches in the treatment of pneumonia.

Keywords: pneumonia, respiratory microbiome, etiology of pneumonia, immunology of pneumonia, reactivity of macroorganism

For citation: Minakov A.A., Vakhlevskii V.V., Voloshin N.I., Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Tyrenko V.V., Rudakov Yu.V., Vakhlevskaya E.N., Alekhina E.V. Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):141–153. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-056.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пневмония была хорошо известна со времен Гиппократа и Аретея, однако относилась к общему заболеванию организма. Выделение в качестве самостоятельного заболевания произошло лишь в XVIII–XIX вв., после внедрения в клиническое обследование больных методов пальпации, перкуссии и аускультации. Многочисленные клинические наблюдения над частым развитием пневмоний после переохлаждения организма позволяли длительное время считать их простудными «поветренными» болезнями. Выделение из мокроты у больных пневмонией А. Вексельбаумом в 1886 г. *Diplococcus pneumonia* (пневмококка) привело к причислению пневмонии в разряд инфекционных заболеваний.

После открытия в 1895 г. рентгеновских лучей стала возможной прижизненная визуализация пневмонии. Обнаружение в 1938 г. вирусов способствовало появлению этиологической классификации пневмоний с акцентом на этиологию возбудителя. Стоит отметить, что эволюция представлений об этиологии пневмонии все еще продолжается. На основе этого представления строится модель терапии заболевания. На определенных этапах терапия пневмонии включала: кровопускание, назначение каломели и сулемы, назначение cardiac, после открытия пневмококка – использование специфической антипневмококковой сыворотки, назначение оптохина и хинина. Но ни один из применяемых методов не смог снизить заболеваемость и смертность от пневмоний, а некоторые к тому же обладали сильными токсическими действиями. Отдельным стало внедрение сульфаниламидов и антибиотиков. Однако стоит отметить, что еще Н.С. Молчанов указывал на то, что применение сульфаниламидов и антибиотиков быстро снижает синдром воспалительной интоксикации, но не оказывает значительного влияния на ускорение обратного развития морфологических изменений [1]. Изучение факторов, влияющих на развитие и течение пневмонии, способствовало расширению представлений о болезни, однако и сегодня пневмония остается загадкой по причине возникновения и возможных исходов заболевания.

ПОНЯТИЙНЫЙ АППАРАТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПНЕВМОНИИ

Пневмония является полиэтиологичной болезнью. Именно поэтому в определении пневмонии неуместно ставить акценты лишь на бактериальных возбудителях. Во-первых, воспаление определяется структурно-функциональным поражением конкретного органа. Во-вторых, визуализация процессов в легких и тонкости выявления патологии зависят от используемого диагностического метода (например, возможности по визуализации у флюорографии и компьютерной томографии легких значимо отличаются, так же как и возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии в сравнении с классической бронхоскопией).

Пневмония – полиэтиологичное заболевание, характеризующееся острым началом, наличием воспаления в респираторных отделах легких любой локализации и объема (сегмент, доля, одно- или двустороннее), эндогенизацией[1] и определенным последовательным клинико-лабораторным течением.

Респираторный отдел легких – это совокупность легочных ацинусов (acinus pulmonis), которые являются структурно-функциональной единицей легких, включающих в себя следующие элементы: дыхательную (респираторная) бронхиолу, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки, альвеолы, соединительную ткань (эластические и ретикулярные волокна), дыхательную (респираторная) капиллярную сеть.

Независимо от возможности обнаружения этиологического фактора, выявление воспаления в респираторных отделах легких будет соответствовать диагнозу «пневмония». Помимо клинической картины и данных физикального обследования, ключевым доступным способом визуализации воспаления легочных ацинусов сегодня является лучевой метод. Другими дополнительными способами диагностики могут являться лабораторные методы, оценивающие изменения показателей крови – ткани, способной отражать системный воспалительный ответ организма и активно участвующей в саногенных реакциях организма.

Для клинициста диагноз «пневмония» является определенным при наличии совокупности клинических признаков, характеризующих процесс воспаления: островозникшей лихорадки в начале заболевания; кашля; физикальных признаков (голосовое дрожание, укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, крепитация/мелкопузырчатые звучные хрипы, положительная бронхофония на стороне воспаления); лейкоцитоза > 10 × 10^9/л или лейкопения < 4 × 10^9/л – и рентгенологических

[1] Потеря связи патологического процесса с действием первоначального этиологического фактора. Проявляется взаимодействием нарушений гомеостазиса и расстройств функциональных систем и противодействующих им реакций саногенеза.

признаков воспалительного процесса в легких (очаговый, альвеолярный (паренхиматозный) или интерстициальный тип инфильтрации) [2].

Клинико-лабораторное течение пневмонии всегда зависит от совокупности факторов: вирулентности этиологического агента, реактивности и особенностей иммунитета макроорганизма. Течение воспаления может характеризоваться как благоприятным с полным выздоровлением, так и неблагоприятным с вовлечением дополнительных анатомических структур и органов (плеврит, эмпиема, менингит, миокардит и т. д.) прогрессированием воспалительного процесса до большего объема и формированием осложнений в виде дыхательной недостаточности, абсцесса (гангрены) легкого, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности.

ЭТИОЛОГИЯ ПНЕВМОНИИ

Бронхолегочная система относится к открытой системе, и в связи с постоянным взаимодействием с окружающей средой органы дыхания, в т. ч. и легкие, постоянно «обогащаются» различными, в т. ч. патогенными, микроорганизмами [3]. Благодаря использованию молекулярно-генетических методов догму «здоровые легкие свободны от микроорганизмов» сегодня следует признать окончательно развеянной. Важно отметить, что обнаружение микроорганизмов в легких является состоявшимся фактом и зависит лишь от технических возможностей. Состав микроорганизмов дыхательных путей различается в норме и при патологии. С точки зрения экологии биома дыхательная система – это последовательность ниш от носовых ходов к легким, в которых «проживают» различные микроорганизмы (*табл. 1*).

Действующая парадигма о респираторном микробиоме представляется следующим образом:

- нижние дыхательные пути в норме содержат микроорганизмы, отличающиеся от микроорганизмов верхних отделов;
- дыхательные пути пациентов с респираторными заболеваниями содержат микроорганизмы, отличающиеся от таковых у здоровых людей.

Доказано, что верхние дыхательные пути – экологическая ниша для патобионтов: *S. pneumoniae*, *H. influenza* и *S. aureus*, которые являются фактически резидентными участниками микробиома [4]. Используя только культуральные методы, в 93% случаев у детей до 2 лет в верхних дыхательных путях выявляется хотя бы один из данных микроорганизмов [5].

Сегодня становится понятно, что наличие патобионтов нетождественно причине болезни, как считалось с 1886 г. Ряд исследователей уже переквалифицировали их из группы патогенов в группу факторов риска, а некоторые даже предполагают, что наличие патобионтов обеспечивает устойчивость макроорганизма к приобретению новых патогенных штаммов [5]. Недавние исследования доказали, что состав микробиома нижних дыхательных путей коррелирует с аналогичным составом верхних

Таблица 1. Состав микробиома верхних и нижних дыхательных путей у здорового человека

Table 1. The composition of the microbiome of the upper and lower respiratory tract in a healthy person

Область	Температура области	Характер микробиома	Плотность микробиома, ед.	Особенности
Полость носа	31–34 °C	*Corynebacterium, Fusobacterium, Moraxella, Propionibacterium, Proteobacterium, Staphylococcus spp.*	10^3	Профиль варьирует от сезона года
Носоглотка	31–34 °C	*Alloiococcus,* ***Corynebacterium,*** *Dolosigranulum, Moraxella, Staphylococcus spp.*	10^3	Динамичная экосистема с превалированием ***Corynebacterium***
Ротоглотка	36,5–36,7 °C	*H. influenza, Haemophilus spp., Leptotrichia spp., Neisseria spp., Prevotella spp., S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, Streptococcus spp., Veillonella spp.*	10^5	Наиболее вариабельная экосистема
Легкие	37–38 °C	*Alloiococcus, Corynebacterium, Dolosigranulum, Fusobacterium, H. influenza, Haemophilus spp., Leptotrichia spp., Moraxella, Neisseria spp., Prevotella spp., Propionibacterium, Proteobacterium, S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Veillonella spp.*	10^2	Значительно коррелирует с аналогичным составом верхних дыхательных путей, особенно ротоглоткой

дыхательных путей, особенно ротоглотки, но отличается лишь более низкой плотностью микроорганизмов ($10^5 \rightarrow 10^2$ в 1 мл соответственно), увеличиваясь в количестве и снижая разнообразие и равномерность распределения при пневмонии (*табл. 1*).

Микробиом легких определяется особенностями баланса факторов: 1) местными условиями существования микроорганизмов; 2) миграцией микроорганизмов; 3) элиминацией микроорганизмов; 4) особенностями воспроизводства микроорганизмов; 5) реактивностью макроорганизма; 6) состоянием иммунного статуса макроорганизма.

Стоит отметить, что в настоящее время научные возможности не достигли своего совершенства в этиологической диагностике пневмоний. Несмотря на множество предлагаемых методов верификации (от классической микроскопии до современных молекулярно-генетических – секвенирования) и возможности определения

антител к конкретному патогену, твердого утверждения о роли выявленного этиологического агента в возникновении и течении пневмонии нет.

Мы можем эмпирически на основе клинико-лабораторной картины, подкрепив это весьма ограниченными возможностями этиологической диагностики, предполагать, что именно данный агент явился причиной пневмонии. Однако более чем в половине случаев возбудитель не удается верифицировать [6]. Обнаружение в 1882 г. *K. pneumoniae* и в 1886 г. *S. pneumoniae* явилось лишь своевременным событием [7]. Если бы ученые того времени обладали методами и возможностями обнаружения вирусов, то в медицине внутренних болезней остался бы, по всей вероятности, постулат, что именно вирусы являются возбудителями пневмоний. Но так сложилось, что «фильтрующиеся вирусы» были описаны несколько позже (в 1892 г.), визуализировать их удалось только в конце 1930-х гг., а возможности их обнаружения в живых организмах и в наше время остаются проблемной зоной вирусологической диагностики в реальной клинической практике [8].

Первыми в СССР этиологический компонент в классификацию пневмоний предложили вносить в 1960 г. М.Д. Тушинский и И.А. Кассирский. Наиболее простую и приемлемую этиологическую классификацию пневмоний, которая была принята XV Всесоюзным съездом терапевтов в 1962 г., предложил Н.С. Молчанов (*табл. 2*).

Интересно отметить, что развитие пульмонологии в СССР опережало международные тенденции. Этиологические рубрики пневмоний в статистической классификации ВОЗ появились лишь спустя 3 года (в 1965 г.), а в руководство вошли только в 1968 г. До этого ВОЗ рекомендовала классифицировать пневмонию лишь по морфологическим принципам [1].

Сегодня, после полувекового изучения возбудителей, этиологическую классификацию пневмоний можно уточнить и дополнить (*табл. 3*).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПНЕВМОНИИ И ЧАСТОТА КОИНФЕКЦИИ

До пандемии SARS-CoV-2 на территории России, по данным МЗ и регистра учета пневмоний, заболеваемость в России наблюдалась в пределах 3–4‰, однако, по мнению академика РАН А. Чучалина, реальное число больных пневмониями гораздо выше и может достигать 14–15‰ в зависимости от эпидемической обстановки,

Таблица 2. Классификация острых пневмоний Н.С. Молчанова
Table 2. Classification of acute pneumonia by N.S. Molchanov

По этиологии	По клинико-морфологическим признакам	По течению
• Бактериальные. • Вирусные и Ку-риккетсиозные • Обусловленные химическими и физическими раздражениями • Смешанные	• Паренхиматозная: – Крупозная – Очаговая • Интерстициальная • Смешанная	• Остротекущая • Затяжная

Таблица 3. Современная этиологическая классификация пневмоний
Table 3. Modern etiological classification of pneumonia

По этиологии	Возбудители
1. Вирусные	
А. Пневмотропные вирусы	Вирусы гриппа А (H5N1, H1N1) или В; Респираторно-синцитиальный вирус (RSV); Риновирусы виды A, B, C (HRVs); Вирусы парагриппа (PIV) 1, 2 и 3-го типа; Аденовирусы (Adenoviridae) (серотипы 3, 7 и 14); Метапневмовирус (HMPV); Коронавирусы (MERS, SARS, SARS-CoV-2).
Б. Провоцирующие вирусы	Бокавирусы (Human bocavirus); Вирус простого герпеса (HSV); Вирус ветряной оспы (HHV-3); Вирус кори (Measles virus); Цитомегаловирусы (CMV); Хантавирус (Hantaviridae); Коронавирусы (HCoV): 229E, OC43, NL63, HKU1; Энтеровирус (Enterovirus)
2. Бактериальные	
А. Антибиотик-чувствительные возбудители	*S. pneumoniae;* *H. influenza;* Метициллин-чувствительные штаммы Staphylococcus aureus (MSSA); *Legionella pneumophila*
Б. Полирезистентные возбудители (% резистентных штаммов)	*Enterobacterales* (45–85%): • *K. pneumonia,* • *E. coli;* *Pseudomonas aeruginosa* (40–65%); *Acinetobacter baumannii* (52–98%); Метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) (25–70%); *Enterococcus faecium* (2–8%); *Enterococcus faecalis* (2–4%)
3. Внутриклеточные микроорганизмы (возбудители атипичной пневмонии)	
	Mycoplasma pneumoniae (агент Итона); *Chlamydia pneumonia;* *Coxiella burnetii;* *Chlamydia psittaci;* *Rickettsia;* *Francisella tularensis*
4. Грибковые (структура микозов, %)	
	Candida spp.: • *C. albicans* (42–48%), • *C. glabrata* (14–24%), • *C. parapsilosis* (2–17%), • *C. tropicalis* (5–15%), • *C. krusei* (5–16%); *Aspergillus spp.:* • *A. fumigatus* (50–70%), • *A. flavus* (10–20%), • *A. niger* (10–20%); *Pneumocystis jirovecii* (при ВИЧ-инфекции)
5. Паразитарные	
	Paragonimus westermani (P. ringeri); *Echinococcus;* *Taenia solium;* *Ascaris lumbricoides;* *Strongyloides stercoralis;* *Ancylostoma duodenale;* *Necator americanus;* *Trichinella spiralis;* *Strongyloides stercoralis*

региона проживания, социальных факторов и др. Это мнение было подтверждено реальными событиями в период настоящей пандемии, когда заболеваемость пневмониями в РФ выросла в 28 раз в 2021 г.

В допандемический период наиболее высокая заболеваемость отмечена в Северо-Западном и Сибирском федеральных округах (3,69 и 4,18‰ соответственно), наименьшая – в Центральном федеральном округе (3,07‰). При этом в отдельных группах и категориях населения она существенно варьировала: в старших возрастных группах – 25–44‰, среди военнослужащих по призыву – 29,6‰.

Частота выявления предполагаемого возбудителя имеет довольно широкие границы, что не позволяет утверждать об истинном влиянии того или иного микроорганизма на факт заболевания. По данным российских авторов, с помощью методов этиологической диагностики удалось выделить: *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* – от 3 до 20% случаев (в ряде данных до 40%), *Staphylococcus aureus* – от 3 до 10%, *H. influenzae* – около 6%, *Legionella spp.* – от 2 до 8%, *Chlamydia psittaci* – от 3 до 6%. Принято считать, что на долю пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, приходится от 60 до 90% случаев [9].

В общей структуре внутрибольничных инфекций нозокомиальные пневмонии составляют от 9 до 28%, а по уровню летальности занимают первое место [10]. Этиология пневмонии в данном случае варьирует в зависимости от профиля отделения и микроэкологических особенностей стационара. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), заболеваемость пневмониями составляет от 30 до 200‰ с очень высокой летальностью – от 25 до 70% в отделении интенсивной терапии (ОИТ). При этом риск развития пневмонии возрастает на 1% каждые три дня ИВЛ [11].

Широкое использование этиологической классификации в практической медицине России сегодня недоступно в силу неразвитой диагностической базы. Именно поэтому возможные возбудители пневмонии просто не выявляются, а лечение основывается на эмпирических принципах в зависимости от предполагаемого возбудителя. В период пандемии COVID-19 широко внедрился метод ПЦР-диагностики только SARS-CoV-2 и практически не выполнялись исследования других возбудителей, которые могли составлять конкурирующую и отягощающую коинфекцию.

Обнаружение вирусов в верхних дыхательных путях сегодня не означает, что вирус является причиной пневмонии: присутствие респираторных вирусов может указывать на обсеменение верхних дыхательных путей отдельно от причины пневмонии, так же как и длительное выделение вируса, периодически наблюдаемое у лиц с ослабленным иммунитетом [12].

В 2005 г. стало известно, что американские исследователи смогли реконструировать и восстановить вирус испанки после полного секвенирования его генома [13]. Как оказалось, возбудителем хорошо задокументированной пандемии 1918–1920-х гг. явился вирус гриппа А (H_1N_1). Однако врачи того времени, работающие в период пандемии, при исследовании материалов всегда выявляли бактериальную флору (*H. influenzae* и *S. pneumoniae*) [14]. Оказывалось, что 95% летальных исходов сопровождалось наличием бактериальных патогенов.

Во время пандемии гриппа 2009 г. в большинстве случаев причинами смерти были вторичные бактериальные пневмонии. Американские исследователи выявили ассоциацию летальных исходов с бактериальными инфекциями, 46% из которых были вызваны *S. pneumoniae*, 9% – *S. aureus* и 1% – *H. influenzae*. Тяжесть заболевания коррелировала с выделением *S. pneumoniae* [15]. В исследовании A.G. Randolph et al. 838 детей в США показано, что в течение 72 ч после госпитализации в ОИТ у 33% детей развивалась бактериальная суперинфекция. При этом 48% выделенных патогенов относились к MRSA, 5,5% – к *S. pneumoniae* и 5% – к *H. influenzae* [16].

По какой-то причине было принято считать, что присоединение бактериальной флоры является редким для COVID-19, как и выявление бактериальных возбудителей из исследуемого материала от таких больных. Диагностику присоединения бактериальной инфекции при COVID-19 рекомендовалось осуществлять в основном по уровню прокальцитонина (ПКТ) [17] – прогормону кальцитонина, синтезируемому С-клетками щитовидной железы, а при наличии бактериальных токсинов – нейроэндокринными клетками печени, почек, легких, мышечной ткани и адипоцитами. Только следует отметить, что при наличии вирусной инфекции экспрессия ПКТ отсутствует или будет подавлена [18].

Начиная с 10-й версии временных методических рекомендаций по лечению COVID-19 (от 08.02.2021 г.) авторы, ссылаясь на результаты метаанализа от апреля 2020 г. [19], отмечают, что частота бактериальной коинфекции составляет 3,5% на момент обращения за медицинской помощью, а в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями не превышает 6,9%. И действительно, уже в самом начале пандемии (май 2020 г.) британские ученые L. Lansbury et al. опубликовали метаанализ, в котором указывалось, что только 7% пациентов с COVID-19 в общих отделениях и 14% в ОИТ имели бактериальную коинфекцию, а наиболее распространенными бактериями были *Mycoplasma pneumonia, Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [20]. Но уже в апреле 2021 г. этот же коллектив авторов публикует результаты ретроспективного когортного исследования взрослых с COVID-19, поступивших в ОИТ до 18 мая 2020 г., где у 32,7% пациентов выявлены клинически значимые бактериальные возбудители. При этом отмечено, что доля обнаруженных патогенов увеличивалась с продолжительностью пребывания в ОИТ [21].

Иранские коллеги через 6 мес. после объявления пандемии опубликовали исследование, согласно которому у пациентов с COVID-19, находящихся в ОИТ, в 100% случаев обнаруживается бактериальная коинфекция, включая устойчивые к антибиотикам штаммы *Acinetobacter baumannii* [22].

И сегодня все больше и больше появляется интересных публикаций, характеризующих частоту коинфекции в период провозглашенной пандемии COVID-19. У пациентов с COVID-19 и пневмонией более чем в ⅓ случаев выявлялась бактериальная флора при использовании всего лишь культуральных методов. В 53,3% случаев были выявлены бактерии в эндотрахеальном аспирате, в 17,88% случаев – при исследовании крови на стерильность. Были выявлены как типичные возбудители (*S. pneumoniae*, *MSSA*), так и внутрибольничные (*Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium striatum*) [23].

Исследование Е. Максимовой и соавт. по результатам культуральных методов 230 образцов мокроты в 206 (90%) случаях и 260 образцов аутопсийного материала легких в 252 (97%) случаях выявило рост микрофлоры. Так, в мокроте у пациентов с COVID-19 выявлялись грамположительные микроорганизмы (50,5%), микроорганизмы из группы *Enterobacterales* (9,6%), неферментирующие грамотрицательные бактерии (9,3%), прочие грамотрицательные бактерии (1,8%), грибы (28,8%). При этом микрофлора из аутопсийного материала от пациентов с COVID-19 имела достоверное различие с результатами из мокроты. В аутопсийном материале легких у пациентов с COVID-19 грамположительные бактерии выявлялись в 1,5 раза реже (34,4%), а микроорганизмы из группы *Enterobacterales* – в 2,3 раза чаще (21,6%), неферментирующие грамотрицательные бактерии – в 2,5 раза чаще (23,7%), дрожжеподобные грибы – в 1,8 раза реже (15,8%). Приоритетными патогенами пневмонии у больных COVID-19 с доминированием грамотрицательной микрофлоры явились *K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa*, а также определялись несколько реже *S. pneumoniae, H. influenza,* грибы рода *Candida* [24].

В экспериментах на животных и в клинических исследованиях четко показано, что чаще всего триггерами колонизации респираторного тракта патогенной бактериальной флорой служат вирусы [25]. Первичное заражение мышей сублетальными дозами бактерий с последующим заражением сублетальной дозой вируса гриппа не приводило к бактериальной пневмонии, в то время как обратная последовательность заражения вызывала пневмонию с летальным исходом [26].

Отмечено, что при вирусных инфекциях бактериальная флора присоединяется и развивается от 4–7 до 6–14 сут. от первичного вирусного инфицирования [27, 28].

Сегодня сохраняется научная неясность взаимодействия между вирусами и бактериальной флорой и влиянием коинфекции на исход пневмонии, однако отмечена наиболее часто встречаемая ассоциация вирусов и вторичной инфекции (*табл. 4*).

Доказано, что у детей наиболее частой причиной возникновения пневмонии, независимо от типа предшествующего вируса, является микоплазменная инфекция (*Mycoplasma pneumonia*) [29].

Несмотря на широкое внедрение сезонных вакцин, противовирусных препаратов и антибиотиков, проблема бактериальных осложнений вирусных инфекций

Таблица 4. Вирус-ассоциированные микроорганизмы
Table 4. Virus-associated microorganisms

Вирус	Ассоциируемая микрофлора
Вирусы гриппа	*S. pneumoniae, S. aureus, Staphylococcus pyogenes, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, N. meningitidis*
RSV	*S. pneumoniae*
Adenoviridae	*S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis*
HRVs	*S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, Moraxella catarrhalis*
PIV	*Moraxella catarrhalis, S. pneumoniae*
HMPV	*S. pneumoniae*
SARS-CoV-2	*K. pneumoniae, A.baumannii, P. aeruginosa, S. pneumoniae, H. influenza,* грибы рода *Candida*

не потеряла актуальности, а рост заболеваемости пневмониями это подтверждает. Исследования, проведенные в различных регионах мира, при общности выводов о связи вирусных и бактериальных инфекций могут различаться, поскольку климатические условия и генетические особенности населения могут существенно влиять на распространенность того или иного вирусного и бактериального возбудителя. Однако постулат опытных врачей прошлого века, что «бактерия въезжает в легкие верхом на вирусе», пока остается незыблемым, так же как и остроумное высказывание знаменитого французского врача Louis Cruveilhier, изучавшего в 1919 г. взаимодействие вируса гриппа и условно-патогенных бактерий: «Если вирус выносит приговор пациенту, то бактерии приводят его в исполнение» [30].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОНИЙ

У здорового человека в верхних дыхательных путях клетки иммунной системы не обнаруживаются или выявляются единичные макрофаги, лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы. В перибронхиальной соединительной ткани содержатся скопления лимфоцитов, формирующих лимфоидные образования, а в респираторном отделе присутствуют макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и лимфоциты.

В ранние сроки пневмонии (3–4-е сут.) активизируются компоненты врожденного иммунитета – в респираторном отделе отмечается увеличение количества макрофагов, Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-лимфоцитов – клеток памяти и натуральных киллеров (NK-клеток). Цитотоксические Т-лимфоциты участвуют преимущественно в элиминации вирусов и внутриклеточных микроорганизмов. Выявление большого количества цитотоксических Т-лимфоцитов в легких свидетельствует о наличии вирусной (внутриклеточной) инфекции [31]. Макрофаги обеспечивают ранний опсонин-зависимый фагоцитоз внутриклеточных микроорганизмов и бактерий с их последующим уничтожением и привлечением сегментоядерных лейкоцитов, которые осуществляют последующий фагоцитоз. При этом макрофаги и сегментоядерные нейтрофилы выделяют цитокины,

осуществляющие активацию остальных элементов иммунной системы легких [32]. В уничтожении бактерий также участвует оксид азота, активные компоненты кислорода, гидролазы и ферменты [33].

На 10–14-е сут. течения пневмонии активируются компоненты специфической иммунной системы легких, отвечающие за выработку антител – в респираторном отделе обнаруживаются скопления В-лимфоцитов и плазматических клеток. В условиях пневмонии миграция лимфоцитов в легкие опосредована молекулами адгезии и хемокинами. Истощение лимфатических фолликулов при пневмониях является признаком недостаточности иммунной системы легких, что, вероятно, определяет более тяжелое течение болезни. Особенностью пневмонии тяжелого течения является значительное снижение содержания лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах [10].

Таким образом, если в процессе жизнедеятельности макроорганизма произошло нарушение баланса микробиома дыхательных путей и компонентам врожденного иммунитета не удалось своевременно элиминировать попавший в респираторный отдел чужеродный агент, вызывающий воспаление, формируется острый процесс, называемый пневмонией. Развитие пневмонии будет характеризоваться стадийной активацией компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, выраженного во всех компартментах легких.

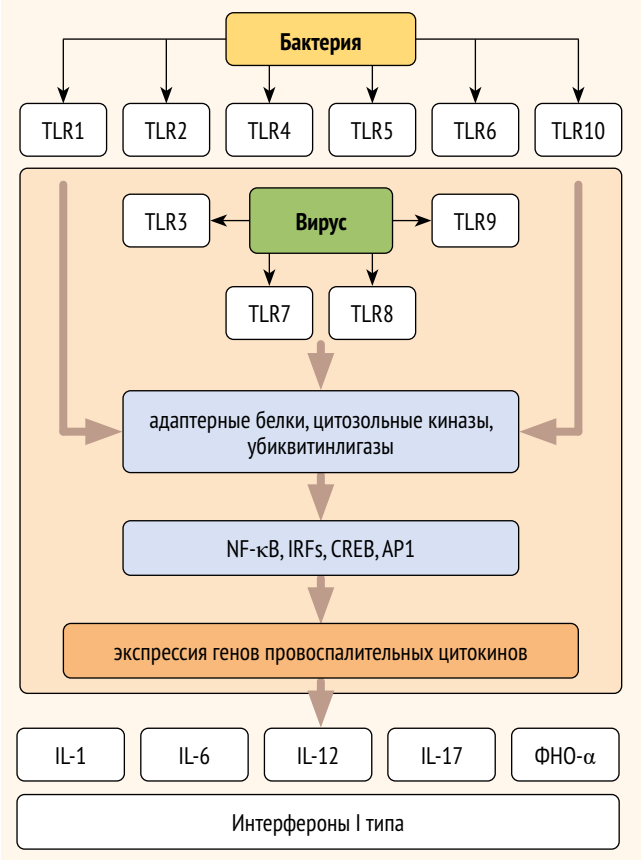
Задействованные иммунные компоненты организма имеют особенности в зависимости от вида чужеродного агента (*табл. 5*).

Таблица 5. Сравнительная характеристика противовирусного и противобактериального иммунного ответа
Table 5. Comparative characteristics of antiviral and antibacterial immune response

Вирусы	Бактерии
Клетки врожденного иммунитета	
Макрофаги. Дендритные клетки. ILC 1. NK-клетки	Макрофаги. Дендритные клетки. ILC 2. Нейтрофильные гранулоциты
Клетки адаптивного (приобретенного) иммунитета	
Цитотоксические Т-лимфоциты. Субпопуляция Th 1-го типа. B2-лимфоциты	Субпопуляция Th 2-го типа. Субпопуляция Th 17-го типа. B1- и B2-лимфоциты
Рецепторы	
TLR3, TLR7, TLR8, TLR9	TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10
Цитокины	
IL-1, IL-6, IL-12, ФНО-α, интерфероны 1-го и 2-го типа	IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, ФНО-α, интерфероны 1-го типа
Факторы неспецифической защиты	
Белки с ферментативной активностью: дефенсины, каталицидины, лизоцим слюны, гистатины, фосфолипаза А2, лектины, система комплемента. Белки-опсонины: муцины слизи, система комплемента, СРБ, легочный сурфактант, секреторный IgA	

Любой чужеродный агент, попав в легкие, взаимодействует с сенсорными клетками врожденной иммунной системы за счет распознавания консервативных участков молекул антигена (PAMPs – Pathogen-associated molecular patterns) Toll-подобными рецепторами (TLR – Toll-like receptors). Основными клетками, имеющими данные рецепторы, являются макрофаги и дендритные клетки. Активация макрофагов различными бактериальными или вирусными антигенами зависит лишь от репертуара задействованных рецепторов, которые условно разделяют на два класса по отношению к цитоплазматической мембране. Расположенные на клеточной мембране рецепторы (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) направлены на распознавание бактериальных липидов, липопротеинов, гликопротеинов и протеинов. В противоположность им рецепторы TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 локализованы внутри клетки и отвечают за распознавание вирусных и внутриклеточных бактериальных антигенов [34]. При этом, независимо от активации определенных видов рецепторов, дальнейшие механизмы иммунного ответа, происходящие в клетках врожденного иммунитета, протекают стереотипно (*рис. 1*). Эта стереотипность процессов объясняется тем, что активируются адаптерные белки, ассоциированные с TIR-доменом: MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88), TIRAP (Toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein),

Рисунок 1. Механизмы иммунного ответа в клетках врожденного иммунитета
Figure 1. Mechanisms of the immune response in cells of innate immunity



TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β), TRAM (TIR-domain-containing adaptor molecule 1) [35, 36]. Стимуляция различных комбинаций Toll-подобных рецепторов приводит к активизации различных цитозольных киназ (IRAK4, IRAK1, IRAK2, TBK1, IKKε) и убиквитинлигаз (TRAF6, Pellino-1). В конечном итоге это приводит к стимуляции таких факторов транскрипции, как NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), IRFs (Interferon-Regulatory Factors), CREB (Cyclic AMP-Responsive Element-Binding protein), AP1 (Activating Protein 1) [37–40].

Итогом активации внутриклеточных мессенджеров является экспрессия генов провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-12, IL-17) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в макрофагах [41, 42], интерферонов (ИФН) I типа в плазмоцитоидных дендритных клетках [43]. Данные механизмы направлены на развитие воспалительного процесса как защитной функции макроорганизма на вторжение чужеродного агента.

Целью острого воспалительного ответа является ограничение очага воспаления, привлечение иммунокомпетентных клеток, гуморальных факторов защиты и элиминация антигена. Как видно из вышеизложенного, общими цитокинами, поддерживающими воспалительную реакцию независимо от возбудителя, являются IL-1, IL-6, ФНО-α, ИФН I типа. Продуцируемый макрофагами IL-12 отвечает за активацию NK-клеток и дифференцировку Т-лимфоцитов – хелперов 1-го типа (Th1), которые синтезируют ИФН-γ [44], что в конечном итоге приводит к активации защитных функции от внутриклеточных микроорганизмов. Продукция такого цитокина, как IL-17, приводит к миграции в очаг воспаления нейтрофильных гранулоцитов и направлена главным образом против внеклеточных бактерий и грибов [45]. Такая особенность в наборе продуцируемых цитокинов, вероятнее всего, возможна при взаимодействии с внутриклеточными TLR для продукции IL-12 и внеклеточными – для IL-17.

При нормальной работе врожденной иммунной системы после уничтожения вероятных возбудителей и прекращения действия антигенов на TLR в антигенпрезентирующих клетках (макрофагах и дендритных клетках) запускается генетическая программа на подавление воспаления. Одним из таких механизмов является переход макрофагов из М1-провоспалительного в М2-противовоспалительный фенотип с синтезом противовоспалительных цитокинов IL-10 и TFG-β (transforming growth factor beta) [46]. Основной функцией IL-10 является подавление провоспалительной активности М1-макрофагов, обильно экспрессирующих IL-10R [47]. Таким образом, большинство инфекционных процессов заканчивается на доиммунных этапах с привлечением только клеток и гуморальных факторов врожденной иммунной системы.

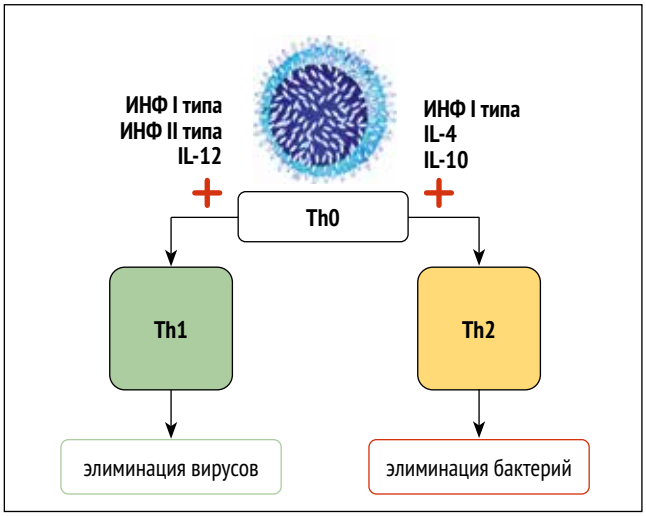
Механизмы врожденного иммунитета не всегда могут сдержать развитие инфекции. В таких случаях запускается адаптивный иммунный ответ. В отличие от врожденного иммунитета, реализуемого клетками независимо от контакта с патогенными микроорганизмами, адаптивный иммунный ответ развивается только в ответ на контакт с конкретным антигеном. Затем выбирается направление дальнейшего развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути через индукцию дифференцировки разновидностей Т-лимфоцитов – хелперов (Thl, Th2, Th17 и др.) [48]. Для развития клеточно-опосредованных иммунных реакций (*рис. 2*) по Thl-типу, направленных на элиминацию внутриклеточных микроорганизмов, необходимым условием является преобладание таких цитокинов, как ИНФ I и II типов (ИФН-γ) и IL-12 [49], в то время как для дифференцировки наивных Т-хелперов в Th2, участвующих в борьбе с внеклеточными бактериями посредством синтеза антител, необходимы ИФН I типа, IL-4 и IL-10 [50].

Таким образом, активация адаптивной иммунной системы практически невозможна без активации врожденной иммунной системы. Кроме того, вирусы имеют более высокую репликативную активность, чем бактерии, и по этой причине клеточно-опосредованные реакции, направленные на защиту от внутриклеточных микроорганизмов, развиваются в первые минуты с момента попадания чужеродного агента в организм, а выработка антител как главного фактора защиты организма от внеклеточных микроорганизмов занимает в среднем 5–7 дней.

НЕОБСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

В результате эволюции вирусы и микроорганизмы приобрели способность обходить защитные механизмы иммунной системы человека. Одним из таких механизмов является блокада различных внутриклеточных мессенджеров на пути от TLR до интерфероновых генов. Наиболее яркими примерами этого действия является блокада RIG-1 – вирусами гриппа; MAVS – RSV-вирусами, MERS; TRAF3 – коронавирусами; TBK1 – вирусом герпеса, MERS; IFR7 – цитомегаловирусами, вирусами Эпштейна – Барра. Второй механизм – это блокирование рецепторов ИФН либо блокирование пути JAK-STAT (Signal Transducers

● ***Рисунок 2.*** Клеточно-опосредованная дифференцировка нативных Т-лимфоцитов
● ***Figure 2.*** Cell-mediated differentiation of native T-lymphocytes



and Activators of Transcription). Данным способом обладают: вирус гриппа, RSV-вирусы, метапневмовирусы. Третий механизм – продукция вирусами аналогов цитокинов и хемокинов человека. Этим обладают цитомегаловирусы и вирусы Эпштейна – Барра, которые вырабатывают IL-10-подобную субстанцию, имитирующую эффекты данного цитокина в организме хозяина [51].

При бактериальных инфекциях не так важны механизмы блокирования интерферонового ответа, как важно само влияние и длительность интерферонемии. В отношении таких возбудителей, как *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, ИФН I типа обладают протективными свойствами. В то же время повышенная продукция ИФН I типа при *Listeria monocytogenes* и *Mycobacterium tuberculosis* сопровождается снижением функции клеток врожденного иммунитета и приводит к более тяжелому течению инфекции за счет увеличения синтеза иммуносупрессивного IL-10 [52].

Иные механизмы персистенции бактерий в организме связаны с действием бактериальных токсинов. В качестве примера можно привести пневмолизин *S.pneumoniae*, который связывается с MRC-1 (Mannose receptor C-type 1) на дендритных клетках и альвеолярных макрофагах, что препятствует слиянию пневмококков в покрытых MRC-1 вакуолях с кислыми лизосомами макрофагов. Это помогает *S. pneumoniae* внутриклеточно персистировать в дендритных клетках и макрофагах, использует их для своего распространения [53].

Таким образом, механизмы, блокирующие эффекты клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета, приводят к несвоевременной воспалительной реакции, персистенции микроорганизмов в макрофагах и альтерации большого количества органов и тканей. Создаются благоприятные условия для нарушения микробиома легких и размножения патобионтов, которые колонизируют верхние и нижние дыхательные пути. В нормальных условиях продукты жизнедеятельности бактерий представляют собой толерогены, но в результате подавления вирусами фагоцитоза происходит неконтролируемый рост бактериальных колоний и увеличение продуктов их жизнедеятельности, которые из толерогенов преобразуются в токсины, обладающие определенными антигенными свойствами. При этом тяжелые пневмонии формируются чаще при попадании в респираторный тракт уже заведомо патогенных и полирезистентных микроорганизмов, а также грибов.

КОМОРБИДНОСТЬ И ИММУННЫЙ СТАТУС

Наличие соматических заболеваний всегда сопутствует изменению иммунного статуса макроорганизма. Воспаление у пациента с метаболическими нарушениями, ожирением, коморбидностью будет иметь особенности. Поэтому стоит говорить не столько о влияния коморбидности на болезнь – пневмонию, сколько об особенностях воспаления у коморбидного пациента. Ожирению всегда соответствует гипертрофия адипоцитов, гипоксия, повышенная гибель клеток. Дисфункция жировой ткани способствует формированию микроокружения, в котором адипоциты начинают секретировать провоспалительные цитокины (ФНО-α, IL-6, IL-8) и хемокины (MCP-1 и др.), которые способствуют повышенному проникновению циркулирующих моноцитов и других иммунных клеток в жировую ткань [54]. У людей с ожирением выявлена иммуносупрессия Т- и В-лимфоцитов, что предполагает повышенную восприимчивость к вирусным заболеваниям [28]. Также ожирение непосредственно коррелирует с уровнем адипсина – фактором комплемента D, необходимого для нормального функционирования альтернативного пути активации системы комплемента [55].

Сегодня доказано, что атеросклероз ассоциирован с высоким уровнем таких цитокинов, как IL-6 и ФНО-α, а также проатерогенным IL-1β. IL-6 является биомаркером воспаления кровеносных сосудов и важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, играя ключевую роль в воспалительной реакции и атеросклерозе [56]. Отмечено, что с IL-1β связан высокий риск прогрессирования атеросклероза, а недостаток IL-1β снижал развитие атеросклероза [57].

Цитокины IL-6 и IL-1β стимулируют в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропин-рилизинг фактора, который в свою очередь повышает продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. АКТГ инициирует выброс из клеток коры надпочечников в кровь глюкокортикостероидных гормонов, что в конечном итоге приводит к ингибированию экспрессии в клетках генов интерлейкинов. Также глюкокортикостероиды (ГКС) приводят к изменению баланса Th1- и Th2-субпопуляций лимфоцитов в сторону преобладания Th2-клеток, что способствует более выраженному гуморальному ответу [58].

Данные изменения приводят к увеличению продукции противовоспалительного цитокина IL-10, который, как уже было сказано, является мощным ингибитором макрофагов [59], что в конечном итоге приводит к угнетению синтеза ИФН. В свою очередь, макрофаги из дирижеров иммунного ответа переходят в роль троянского коня и способствуют распространению вируса по организму. Стоит отметить, что к макрофагам также относятся гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, макрофаги селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, брюшной полости, остеокласты, клетки микроглии нервной системы [60]. Распространение вируса по органам и системам приводит к альтерации большого количества тканей.

Таким образом, гиперинтерферонемия, в т. ч. и за счет ИНФ II типа – мощного активатора макрофагов [61], в начале заболевания является залогом лучшего прогноза заболевания и фактором снижения риска тяжелого течения инфекционного процесса.

Как видно из вышеописанных особенностей иммунной системы, главными цитокинами являются IL-10 – супрессор макрофагов и ИФН – активаторы макрофагов. Здесь особенностью является своевременность и соразмерность выработки данных цитокинов в различные

фазы инфекционного процесса. Но как особенности самих возбудителей, так и коморбидность приводит к инверсии иммунного ответа, что в конечном итоге способствует длительной персистенции возбудителя и более тяжелому течению пневмонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы фармакологической коррекции иммунореактивности макроорганизма начали обсуждаться в середине XX в. Приоритетная идея назначения системных ГКС при пневмониях принадлежит И.А. Кассирскому и И.Б. Лихциеру и основана на цели «воздействия на реактивность макроорганизма». Выбор данной группы препаратов был отнюдь не эмпирическим, а как результат изучения функциональных нарушений коры надпочечников при острых пневмониях [62].

В последующем И.А. Кассирский и Н.С. Молчанов пришли к выводу, что назначение ГКС-терапии оправданно только при затяжном течении пневмонии и при развитии первичной интерстициальной пневмонии [1, 62]. В этой связи можно констатировать, что спустя десятилетия мы вновь можем наблюдать положительные эффекты ГКС-терапии в лечении интерстициальных пневмоний, диагностированных у больных в период пандемии COVID-19 [63]. Как показала практика, применение ГКС оправданно (коронавирусная пневмония, осложнения пневмонии в виде инфекционно-токсического шока или ОРДС) и, наоборот, весьма чревато серьезными последствиями при лечении банальной внебольничной или госпитальной пневмонии.

Так, бездумное применение клиницистами системных ГКС, обладающих уже доказанными иммуносупрессивными свойствами, без учета стадии инфекционного процесса может привести к более тяжелому течению пневмонии, поскольку ГКС в начале заболевания будут подавлять клетки врожденной иммунной системы и физиологическое интерферонообразование. В то же время, как доказали в своих исследованиях А. Чугунов и соавт., назначение невысоких доз ГКС у пациентов с COVID-19 на 7–8-е сут. заболевания в дополнение к проводимой терапии будет снижать гиперцитокинемию, а также увеличивать концентрацию IgG к S-белку SARS-CoV-2 [64, 65].

Лечение пневмонии должно основываться на современных концепциях медицины с обязательным учетом знаний и научных достижений прошлого. Для подбора индивидуальных схем лечения необходимо выполнение этиологической диагностики с определением чувствительности к этиотропным препаратам. Сегодня абсолютно не оценивается иммунный статус пациентов, роль которого в наибольшей степени будет влиять на исходы выздоровления. В арсенале современной фармакотерапии имеется достаточный набор препаратов с доказанной иммуномодулирующей активностью. По нашему мнению, их применение под контролем ключевых показателей иммунной системы является весьма перспективной задачей для новых научных исследований с позиций доказательной медицины.

Поступила / Received 08.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023
Принята в печать / Accepted 01.03.2023

Список литературы / References

1. Молчанов Н.С. *Клиника и лечение острых пневмоний*. Л.; 1971. 295 с.
Molchanov N.S. *Clinic and treatment of acute pneumonia*. Leningrad; 1971. 295 p. (In Russ.)
2. 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://www.antibiotic.ru/files/306/kr654.pdf.
Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A. et al. *Clinical recommendations: community-acquired pneumonia in adults*. Moscow; 2021. 126 p. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotic.ru/files/306/kr654.pdf.
3. Стома И.О. *Микробиом в медицине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 320 с. https://doi.org/10.33029/9704-5844-0-MIM-2020-1-320.
Stoma I.O. *The Microbiome in Medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 320 p. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/9704-5844-0-MIM-2020-1-320.
4. Bos L.DJ., Rylance J., Gordon S.B. The lung bacterial microbiome in community-acquired and nosocomial pneumonia. In: Cox M.J., Ege M.J., von Mutius E. (eds.). *The Lung Microbiome (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society; 2019, pp. 188–194. https://doi.org/10.1183/2312508X.10016418.
5. Стома И.О. *Микробиом дыхательных путей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 104 с.
Stoma I.O. *Microbiome of the respiratory tract*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 104 p. (In Russ.)
6. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;(16):60–77. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.
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):60–77. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.
7. Austrian R. The Gram stain and the etiology of lobar pneumonia, an historical note. *Bacteriol Rev*. 1960;24(3):261–265. https://doi.org/10.1128/br.24.3.261-265.1960.
8. Тяпкина Д.А., Бородай А.А., Тяпаева А.Р., Семенова О.Н., Наумова Е.А. Лабораторно-инструментальная диагностика вирусных пневмоний (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(1):13–18. Режим доступа: https://ssmj.ru/2021/1/13.
Tyapkina, D.A., Boroday A.A., Tyapayeva A.R., Semenova O.N., Naumova E.A. Laboratory and instrumental diagnostics of viral pneumonia (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(1):13–18. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/2021/1/13.
9. Яковенко О.Н., Кравченко Н.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;125(2):8–11. Режим доступа:https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vnebolnichnyh-pnevmoniy.
Yakovenko O.N., Kravchenko N.A. Epidemiology features of community-acquired pneumonia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;125(2):8–11. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vnebolnichnyh-pnevmoniy.
10. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. *Нозокомиальная пневмония. Избранные вопросы диагностики и лечения*. М.: Креативная экономика; 2019. 238 с. https://doi.org/10.18334/9785912922930.
Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. *Nosocomial pneumonia. Selected issues in diagnosis and treatment*. Moscow: Kreativnaya ekonomika; 2019; 238 p. (In Russ.) https://doi.org/10.18334/9785912922930.
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Яковлев С.В. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. *Пульмонология*. 2005;(3):13–36. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-3-13-36.
Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Strachunsky L.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Yakovlev S.V. et al. Nosocomial pneumonia in adults: practical recommendations on diagnosis, treatment and prevention. Medical supplementation. *Pulmonologiya*. 2005;(3):13–36. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-3-13-36.

12. Hong H.L., Hong S.B., Ko G.B., Huh J.W., Sung H., Do K.H. et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95865. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095865.
13. Dandachi D., Rodriguez-Barradas M.C. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018;66(6):957–965. https://doi.org/10.1136/jim-2018-000712.
14. Глинчиков В.И. *Клиника испанской болезни (из лекций, читаемых студентам Военно-медицинской академии и Государственного института медицинских знаний в 1919–1920 гг.)*. М., Петроград: Государственное издательство; 1922. 78 с.
Glinchikov V.I. *Clinic of Spanish disease (From lectures given to students of the Military Medical Academy and the State Institute of Medical Knowledge in 1919–1920)*. Moscow, Petrograd: Gosudarstvennoe izdatelstvo; 1922. 78 p. (In Russ.)
15. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V., Kapoor V. et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS ONE*. 2009;4(12):e8540. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008540.
16. Randolph A.G., Vaughn F., Sullivan R., Rubinson L., Thompson B.T., Yoon G. et al. Critically ill children during the 2009–2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1450-1458. https://doi.org/10.1542/peds.2011-0774.
17. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 17)*. М.; 2022. 260 с. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520.
Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alexeyeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary methodological recommendations: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) (version 17)*. Moscow; 2022. 260 p. (In Russ.) Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520.
18. Linscheid P., Seboek D., Nylen E.S., Langer I., Schlatter M., Becker K.L. et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578–5584. https://doi.org/10.1210/en.2003-0854.
19. Rodriguez-Morales A., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., Villamizar-Pena R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:1016–1023. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623.
20. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266–275. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046.
21. Baskaran V., Lawrence H., Lansbury L.E., Webb K., Safavi S., Zainuddin N.I., Huq T. et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021;70(4):001350. https://doi.org/10.1099/jmm.0.001350.
22. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A. et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):646. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z.
23. Розанова С.М., Кырф М.В., Перевалова Е.Ю., Шевелева Л.В., Оленькова О.М., Бейкин Я.Б. Вторичная бактериальная пневмония у пациентов с COVID19: распространение и этиология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):34–35. Режим доступа: https://www.antibiotic.ru/files/413/xxiii-makmah-tezisy.pdf.
Rozanova S.M., Korf M.V., Perevalova E.Yu., Sheveleva L.V., Oleinikova O.M., Beikin Ya.B. Secondary bacterial pneumonia in patients with COVID19: distribution and etiology. *Klinicheskaia Mikrobiologiia i Antimikrobnaia Khimioterapiia*. 2021;23(1):34–35. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotic.ru/files/413/xxiii-makmah-tezisy.pdf.
24. Максимова Е.А., Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Золотов М.О. Микрофлора мокроты и аутопсийного материала пациентов с COVID-19. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022;67(6):380-384. https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384.
Maksimova E.A., Kozlov A.V., Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Gusyakova O.A., Zolotov M.O. Microflora of sputum and autopsy material of patients with COVID-19. *Klinichescheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022;67(6):380–384. (In Russ.) Available at: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384.
25. Jia L., Xie J., Zhao J., Cao D., Liang Y., Hou X. et al. Mechanisms of Severe Mortality-Associated Bacterial Co-infections Following Influenza Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:338. https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00338.
26. Lee L.N., Dias P., Han D., Yoon S., Shea A., Zakharov V. et al. A mouse model of lethal synergism between influenza virus and Haemophilus influenzae. *Am J Pathol*. 2010;176(2):800–811. https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090596.
27. Егоров А. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal)*. 2018;5(1):1–11. https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11.
Egorov A. The problem of bacterial complications post respiratory viral infections. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal)*. 2018;5(1):1–11. (In Russ.) https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11.
28. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Одиреев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;(71):120–134. https://doi.org/10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136.
Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(71):120–134. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5c89ac-c410e1f3.79881136.
29. Jung H.S., Kang B.J., Ra S.W., Seo K.W., Jegal Y., Jun J.B. et al. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with Respiratory Viral Infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(4):358–367. https://doi.org/10.4046/trd.2017.0044.r.
30. Cruveilhier L. Action du serum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1919;33:448–461.
31. Rabst R., Tschernig T. Perivascular capillaries in the lung: an important but neglected vascular bed in immune reactions? *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):209–214. https://doi.org/10.1067/mai.2002.126836.
32. Qiu H., Kuolee R., Harris G., Harris G., Rooijen N.V., Patel G.B., Chen W. Role of macrophages in early host resistance to respiratory Acinetobacter baumannii infection. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e40019. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040019.
33. Hartl D., Tirouvanziam R., Laval J., Greene C.M., Habiel D., Sharma L. et al. Innate Immunity of the Lung: From Basic Mechanisms to Translational Medicine. *J Innate Immun*. 2018;10(5–6):487–501. https://doi.org/10.1159/000487057.
34. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373–384. https://doi.org/10.1038/ni.1863.
35. xO`Neill L.A.J., Fitzgerald K.A., Bowie A.G. The Toll-IL-1 receptor adaptor family grows to five members. *Trends Immunol*. 2003;24(6):286–289. https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00115-7.
36. Peng J., Yuan Q., Lin B., Panneerselvam P., Wang X., Luan X.L. et al. SARM inhibits both TRIF – and MyD88-mediated AP-1 activation. *Eur J Immunol*. 2010;40(6):1738–1747. https://doi.org/10.1002/eji.200940034.
37. Kawai T., Akira S. Signaling to NF-kB by Toll-like receptors. *Trends Mol Med*. 2007;13(11):460–469. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.09.002.
38. Negishi H., Fujita Y., Yanai H., Sakaguchi S., Ouyang X., Shinohara M. et al. Evidence for licensing of IFN-gamma induced IFN regulatory factor 1 transcription factor by MyD88 in Toll-like receptordependent gene induction program. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(41):15136–15141. https://doi.org/10.1073/pnas.0607181103.
39. Mellett M., Atzei P., Jackson R., Jackson R., O'Neil L.A., Moynagh P.N. Mal mediates TLR-induced activation of CREB and expression of IL-10. *J Immunol*. 2011;186(8):4925–4935. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002739.
40. Jones B.W., Means T.K., Heldwein K.A., Keen M.A., Hiil P.G., Belisle J.T., Fenton M.J. Different Toll-like receptor agonists induce distinct macrophage responses. *J Leukoc Biol*. 2001;69(6):1036–1044. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11404392.
41. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. Treating infl ammation by blocking interleukin-1 in broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633–652. https://doi.org/10.1038/nrd3800.
42. Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*. 2003;10:45–65. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189.
43. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:471–485. https://doi.org/10.1038/nri3865.
44. Olson B.M., Sullivan J.A., Burlingham WJ. Interleukin 35: a key mediator of suppression and the propagation of infectious tolerance. *Front Immunol*. 2013;4:315. https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00315.
45. Conti H., Gaffen S. IL – 17 mediated immunity to the opportunistic fungal pathogen Candida albicans. *J Immunol*. 2015;195:780–788. https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00315.
46. Xue J., Schmidt S., Sander J., Draffenh A., Krebs W., Quester I. et al. Transcriptome – based network analysis reveals a spectrum model of humanm macrophages activation. *Immunity*. 2014;40:274–288. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.01.006.
47. Von Lanzenauer S.H., Wolk K., Hoflich C., Kunz S., Grunberg B.H., Docke W.-D. et al. Interleukin-10 receptor-1 expression in monocyte-derived antigen-presenting cell populations: dendritic cells partially escape from IL-10`s inhibitory mechanisms. *Genes Immunity*. 2015;16:8–14. https://doi.org/10.1038/gene.2014.69.
48. Хаитов Р.М. *Иммунология: структура и функции иммунной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 280 с.

Khaitov R.M. *Immunology: structure and functions of the immune system: acquired state.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 280 p. (In Russ.)
49. Kallies A., Good-Jacobson K. Transcription Factor T-bet Orchestrates Lineage Development and Function in the Immune System. *Trends Immunol.* 2017;38:287–297. https://doi.org/10.1016/j.it.2017.02.003.
50. Nakayama T., Hirahara K., Onodera A., Endo Y., Hosokawa H., Shinoda K. et al. Th2 Cells in Health and Disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;35:53–84. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052350.
51. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека.* СПб.: Фолиант; 2018. 512 с. Режим доступа: https://znanium.com/catalog/document?id=350313&ysclid=lf9f8jzzb2398418280#ant.
Simbirtsev A.S. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases.* St Petersburg: Foliant; 2018. 512 p. (In Russ.) Available at: https://znanium.com/catalog/document?id=350313&ysclid=lf9f8jzzb2398418280#ant.
52. Kovarik P., Castiglia V., Ivin M., Ebner F. Type I Interferons in Bacterial Infections: A Balancing Act. *Front Immunol.* 2016;7:652. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00652.
53. Subramanian K., Neill D.R., Malak H.A., Spelmink L., Khandaker S., Marchiori G.D.L. Pneumolysin binds to the mannose receptor C type 1 (MRC-1) leading to anti-inflammatory responses and enhanced pneumococcal survival. *Nature Microbiology.* 2019;4(1):62–70. https://doi.org/10.1038/s41564-018-0280-x.
54. Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bourlier V., Decaunes P., Maumus M., Chiotasso P. et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1608–1614. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192583.
55. Салухов В.В., Лопатин Я.Р., Минаков А.А. Адипсин – подводя масштабные итоги. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):317–323. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201280.
Salukhov V.V., Lopatin Ya.R., Minakov A.A. Adipsin – summing up large-scale results. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):317–323. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201280.
56. Bermudez E.A., Rifai N., Buring J., Manson J.A.E., Ridker P.M. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1668–1673. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000029781.31325.66.
57. Kirii H., Niwa T., Yamada Y., Wada H., Saito K., Iwakura Y. et al. Lack of Interleukin-1β decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(4):656–660. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000064374.15232.C3.
58. Козлов В.К. *Цитокинотерапия: патогенетическая направленность и клиническая эффективность при инфекционных заболеваниях.* СПб.: Альтер Эго; 2010. 148 с.
Kozlov V.K. *Cytokinotherapy: pathogenetic orientation and clinical efficacy in infectious diseases.* St Petersburg: Alter Ego; 2010. 148 p. (In Russ.)
59. Ip W., Hoshi N., Shouval D., Snapper S., Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL – 10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017;356:513–519. https://doi.org/10.1126/science.aal3535.
60. Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Г. *Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета.* М.: Медицина; 1982. 240 с.
Semenov B.F., Kaulen D.R., Balandin I.G. *Cellular and molecular foundations of antiviral immunity.* Moscow: Meditsina; 1982. 240 p. (In Russ.)
61. Vilchek J. Recent progress in elucidation of interferons – α/β and interferon – γ actions. *Semin Hematol.* 1993;30:9–10. https://doi.org/10.1159/000236685.
62. Кассирский И.А. *Вопросы клиники и терапии острых пневмоний. Острые пневмонии.* М.: Медгиз; 1961. 201 с.
Kassirsky I.A. *Questions of the clinic and therapy of acute pneumonia. Acute pneumonia.* Moscow: Medgiz; 1961. 201 p. (In Russ.)
63. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436.
64. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский альянс.* 2021;9(1):43–51. Режим доступа: http://med-alyans.spbniif.ru/index.php/Hahn/article/view/708.
Chugunov A.A., Salukhov V.V., Dontsova O.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.G. Some aspects of the use of glucocorticoid drugs in the complex treatment of a new coronavirus infection. *Medical Alliance.* 2021;9(1):43–51. (In Russ.) Available at: http://med-alyans.spbniif.ru/index.php/Hahn/article/view/708.
65. Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Андрейчук Ю.В., Денисов Д.Г. и др. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет.* 2022;(4):51–65. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65.
Kryukov E.V., Salukhov V.V., Kotiv B.N., Ovchinnikov D.V., Andreychuk Yu.V., Denisov D.G. et al. Factors affecting the content of Ig G-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of reconvalescents after new coronaviral infection (COVID-19). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(4):51–65. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65.

Вклад авторов.

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors.

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

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; https://orcid.org/0000-0003-1525-3601; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

Вахлевский Виталий Васильевич, адъюнкт кафедры факультетской терапии имени С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0001-5699-2414; SPIN-код: 4796-5338; vahlewsky@yandex.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; https://orcid.org/0000-0002-3880-9548; SPIN-код: 6061-4342; nikitavoloshin1990@gmail.com

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; https://orcid.org/0000-0002-6521-7986; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.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; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии имени С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0002-0470-1109; SPIN-код: 3022-5038; vadim_tyrenko@mail.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 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; https://orcid.org/0000-0001-7914-6173; SPIN-код: 5864-3853; rudakov_yura@mail.ru

Вахлевская Евгения Николаевна, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением, Консультативно-диагностическая поликлиника Ленинградского военного округа №104; 190031, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 3/5; https://orcid.org/0000-0001-7411-5845; a.e.n.6284@yandex.ru
Алехина Екатерина Владимировна, курсант факультета подготовки врачей для ВМФ, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0001-5525-4655; SPIN-код: 7670-9317; alekhina_ev00@mail.ru

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; https://orcid.org/0000-0003-1525-3601; minakom@mail.ru
Vitalii V. Vakhlevskii, Adjunct of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5699-2414; vahlewsky@yandex.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; https://orcid.org/0000-0002-3880-9548; nikitavoloshin1990@gmail.com
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; https://orcid.org/0000-0002-6521-7986; micjul11@yandex.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; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; vlasaluk@yandex.ru
Vadim V. Tyrenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0470-1109; vadim_tyrenko@mail.ru
Yuri V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate 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; https://orcid.org/0000-0001-7914-6173; rudakov_yura@mail.ru
Evgeniya N. Vakhlevskaya, neurologist, Head of the Neurological Department, Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Leningrad Military District No. 104; 3/5, Sadovaya St., St Petersburg, 190031, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7411-5845; a.e.n.6284@yandex.ru
Ekaterina V. Alekhina, Cadet of the Navy Medical Faculty, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5525-4655; alekhina_ev00@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-002

Обзорная статья / Review article

Анализ субпопуляций моноцитов при сердечно-сосудистой, ожоговой и иной патологии (классификация 2010 г.)

В.М. Земсков[1]✉, arturrego@yandex.ru, **А.Ш. Ревишвили[1], М.Н. Козлова[1], Н.С. Шишкина[1], А.Н. Куликова[1], А.В. Балбуцкий[1], А.А. Алексеев[1], А.М. Земсков[2], В.С. Демидова[1], В.А. Попов[1], Г.П. Плотников[1], Т.И. Гришина[3], С.В. Сучков[4], О.С. Васильев[5], М.С. Соловьева[1]**

[1] Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

[2] Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 39400, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

[3] Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[4] Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

[5] Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины; 105122, Россия Москва, Сиреневый бульвар, д. 4

Резюме

Представлена классификация субпопуляций моноцитов, разработанная в 2010 г., с освещением иммунобиологических свойств клеток, их функциональной активности и участии в различных патологических процессах (воспалительные, сердечно-сосудистые заболевания, инсульты, инфаркты миокарда, аневризмы аорты, хирургическая модификация клапанов сердца, диабет, ожоги и др.). Рассматриваются диагностические и прогностические аспекты анализа моноцитарных субпопуляций. Приводятся уникальные данные, полученные сотрудниками ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Они состоят в том, что различные физические формы немодифицированного нативного коллагена 1-го типа – порошок, т. е. измельченные пучки волокон коллагена, гидрогель или раствор пептидов внеклеточного матрикса, а также полученная из порошка суспензия коллагеновых волокон при нанесении на поверхность острых и хронических и диабетических ран, пролежней, трофических язв и др. способны обеспечивать выраженное противовоспалительное, репаративное, ремодулирующее и регенераторное действие на состояние ран, обеспечивая их ускоренное заживление за счет локальной аккумуляции «регенераторных» субпопуляций Мон3-моноцитов, что может найти самое непосредственное применение при ожоговых тканевых поражениях. В этом случае анализ моноцитарных субпопуляций приобретает первостепенное значение. Более того, обсуждаются возможные потенцирующие эффекты дополнительного применения при ожогах под контролем анализа субпопуляций моноцитов мощных современных полипотентных иммуномодуляторов – полиоксидония, галавита и их возможного комплексирования с местным использованием препаратов коллагена. Наконец, нами получены предварительные данные, свидетельствующие о развитии у обожженных больных дефицита абсолютного и относительного содержания важнейшей «патрулирующей» неклассической субпопуляции моноцитов CD14+CD16++ по сравнению со здоровыми первичными (непрофессиональными) донорами, что может оказаться очень важной находкой при диагностике, прогнозировании и обосновании новых методов лечения ожогов.

Ключевые слова: моноциты, субпопуляции, функции, роль в патологии

Для цитирования: Земсков В.М., Ревишвили А.Ш., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Куликова А.Н., Балбуцкий А.В., Алексеев А.А., Земсков А.М., Демидова В.С., Попов В.А., Плотников Г.П., Гришина Т.И., Сучков С.В., Васильев О.С., Соловьева М.С. Анализ субпопуляций моноцитов при сердечно-сосудистой, ожоговой и иной патологии (классификация 2010 г.). *Медицинский совет*. 2023;17(4):154–163. https://doi.org/10.21518/ms2023-002.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of monocyte subpopulations with cardiovascular, burn and other pathologies (2010 classification)

Vladimir M. Zemskov[1]✉, arturrego@yandex.ru, **Amiran Sh. Revishvili[1], Maria N. Kozlova[1], Nadezhda S. Shishkina[1], Anna N. Kulikova[1], Alexander V. Balbutsky[1], Andrey A. Alekseev[1], Andrey M. Zemskov[2], Valentina S. Demidova[1], Vadim A. Popov[1], Georgy P. Plotnikov[1], Tatyana I. Grishina[3], Sergey V. Suchkov[4], Oleg S. Vasiliev[5], Marina S. Solovyova[1]**

[1] Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

[2] Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia

[3] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

[4] Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

[5] Research Institute of Sports and Sports Medicine; 4, Lilac Boulevard, Moscow, 105122, Russia

© Земсков В.М., Ревишвили А.Ш., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Куликова А.Н., Балбуцкий А.В., Алексеев А.А и др., 2023

Abstract
A classification of monocyte subpopulations developed in 2010 with coverage of the immunobiological properties of cells, their functional activity and participation in various pathological processes (inflammatory, cardiovascular diseases, strokes, myocardial infarctions, aortic aneurysms, surgical modification of heart valves, diabetes, burns, etc.). The diagnostic and prognostic aspects of the analysis of monocytic subpopulations are considered. The unique data obtained by the staff of the Gamaleya Institute of epidemiology and microbiology. They consist in the fact that various physical forms of unmodified native type 1 collagen are powder, i.e. crushed bundles of collagen fibers, a hydrogel or a solution of extracellular matrix peptides, as well as a suspension of collagen fibers obtained from a powder, when applied to the surface of acute and chronic and diabetic wounds, bedsores, trophic ulcers, etc., can provide a pronounced anti-inflammatory, reparative, remodulating and regenerative effect on condition of wounds, providing their accelerated healing due to the local accumulation of "regenerative" subpopulations of Mon3 monocytes, which can be most directly used in burn tissue lesions. In this case, the analysis of monocytic subpopulations is of paramount importance. Moreover, possible potentiating effects of additional use in burns under the control of the analysis of monocyte subpopulations of powerful modern pluripotent immunomodulators – polyoxidonium, galavit and their possible combination with local use of collagen preparations are discussed. Finally, we obtained preliminary data indicating the development in burned patients of a deficiency in the absolute and relative content of the most important "patrolling" non-classical subpopulation of CD14+CD16++ monocytes compared with healthy primary (non-professional) donors, which can be a very important finding in the diagnosis and prognosis and substantiation of new methods of treatment of burns.

Keywords: monocytes, subpopulations, functions, role in pathology

For citation: Zemskov V.M., Revishvili A.Sh., Kozlova M.N., Shishkina N.S., Kulikova A.N., Balbutsky A.V., Alekseev A.A., Zemskov A.M., Demidova V.S., Popov V.A., Plotnikov G.P., Grishina T.I., Suchkov S.V., Vasiliev O.S., Solovyova M.S. Analysis of monocyte subpopulations with cardiovascular, burn and other pathologies (2010 classification). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):154–163. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-002.

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

ВВЕДЕНИЕ

В основу материалов обзора положены в основном публикации, обосновывающие новую классификацию подмножеств (субпопуляций) моноцитов (Мн) только после ее разработки Международным союзом иммунологических обществ и ВОЗ в 2010 г., поскольку до подобной классификации отмечалась большая путаница в этом вопросе.

Не смотря на то что в литературе последних лет регистрируется мощная волна исследований субпопуляций Мн при различных патологиях (сердечно-сосудистые заболевания, инсульты, инфаркты, аневризмы аорты, операции клапанов сердца, воспалительные процессы, СПОН, диабет, онкологические заболевания и др.), удивительно, что при этом отмечается практически полное отсутствие сведений о субпопуляциях моноцитов при ожоговой болезни. Это тем более странно, что развитие ряда сопутствующих ожоговой болезни осложнений, ее характерных симптомов, отдаленных последствий ожогов не может обходиться без самого активного участия в процессе моноцитарных клеток, которые являются ключевым звеном врожденного иммунитета, предтечей могущественного фагоцитарного иммунного звена и не только обеспечивают «борьбу» организма с тканевым повреждением, его последствиями и последующей репарацией тканей и их ремоделированием, но и находятся у истоков инфекционного вала, который с первых часов оккупирует поврежденные ткани и от которого в большой степени зависит исход ожоговой патологии и вообще жизни обожженного организма. Речь идет в т. ч. о моноцитах, которые являются ранней стадией последующего возникновения макрофагов и оказываются самой важной и функционально активной клеткой врожденного иммунитета, обеспечивающей три основные функции, – защиту организма, заживление и ремоделирование поврежденных тканей и иммунную регуляцию. Нам удалось найти лишь статью M. Kobayashi et al. [1], в которой авторы обнаружили у пациентов с тяжелыми ожогами моноциты (?!) M2a, M2b и Mc, не выявляемые вовсе у здоровых доноров. Однако характеристики этих клеток неясны, поскольку, видимо, еще не вошли в международную классификацию 2010 г. моноцитов, разработанную в год публикации статьи. Поэтому, к сожалению, разобраться в данном типе клеток при ожогах не представилось возможным, чтобы отнести их к согласованным субпопуляциям моноцитов.

Вместе с тем имеются и такие сведения, в которых, по данным P. Italiani et al. и C. Jakubzick C. et al. [2, 3], считается возможным обозначать циркулирующие Мн, имеющие способность проникать в ткани без дифференцировки, «тканевыми моноцитами», что, в свою очередь, способно привести к обоснованию функции циркулирующих моноцитов не только как предшественников макрофагов, но и как эффекторных клеток. Существенно, что аккумуляция воспалительных моноцитов в очагах воспаления происходит, по-видимому, за счет их миграции из кровотока [4].

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ

Проблема субпопуляций моноцитов является достаточно новым и чрезвычайно перспективным путем развития иммунологии ожогов (хотя публикации практически отсутствуют!), тем более что она прошла непростой путь своего развития. Вначале не было устоявшейся

номенклатуры этого типа клеток, что вносило серьезные разногласия в интерпретации их роли в патологии вообще. Чтобы решить эту проблему, специальная группа экспертов разработала предложение по номенклатуре [5] в рамках Международного союза иммунологических обществ и Всемирной организации здравоохранения, а также обсудила его в рамках совещаний Европейского общества макрофагов и дендритных клеток [5]. Эта проблема также многократно поднималась на встречах международного сообщества, и после согласования со специальной комиссией была предложена окончательная номенклатура моноцитарных субпопуляций. К ним были отнесены «классические» CD14++CD16- («фагоцитарные»), «промежуточные» CD14++CD16+ («воспалительные») и «неклассические» CD14+CD16++ («патрулирующие») субпопуляции моноцитов [2, 5–7]. Эти субпопуляции моноцитов некоторые авторы для удобства называют Mon1, Mon2 и Mon3 соответственно [8, 9].

Эта классификация устраивает многих исследователей, но тем не менее существует мнение, что вопрос о происхождении субпопуляций моноцитов и в настоящее время остается открытым [2]. По всей видимости, следует накапливать экспериментально-клинический материал, с одной стороны, и пользоваться рекомендациями ВОЗ по классификации моноцитов – с другой. Будущее покажет.

Как уже установлено, моноциты дифференцируются из костномозгового миелоидного предшественника в классические моноциты CD14++CD16-, и уже за пределами костного мозга дозревают до промежуточных CD14++CD16+-моноцитов, дифференцируются в неклассические CD14+CD16++-моноциты и далее в виде тканевых макрофагов и дендроцитов осуществляют ремоделирование и репарацию поврежденных тканей [10–12].

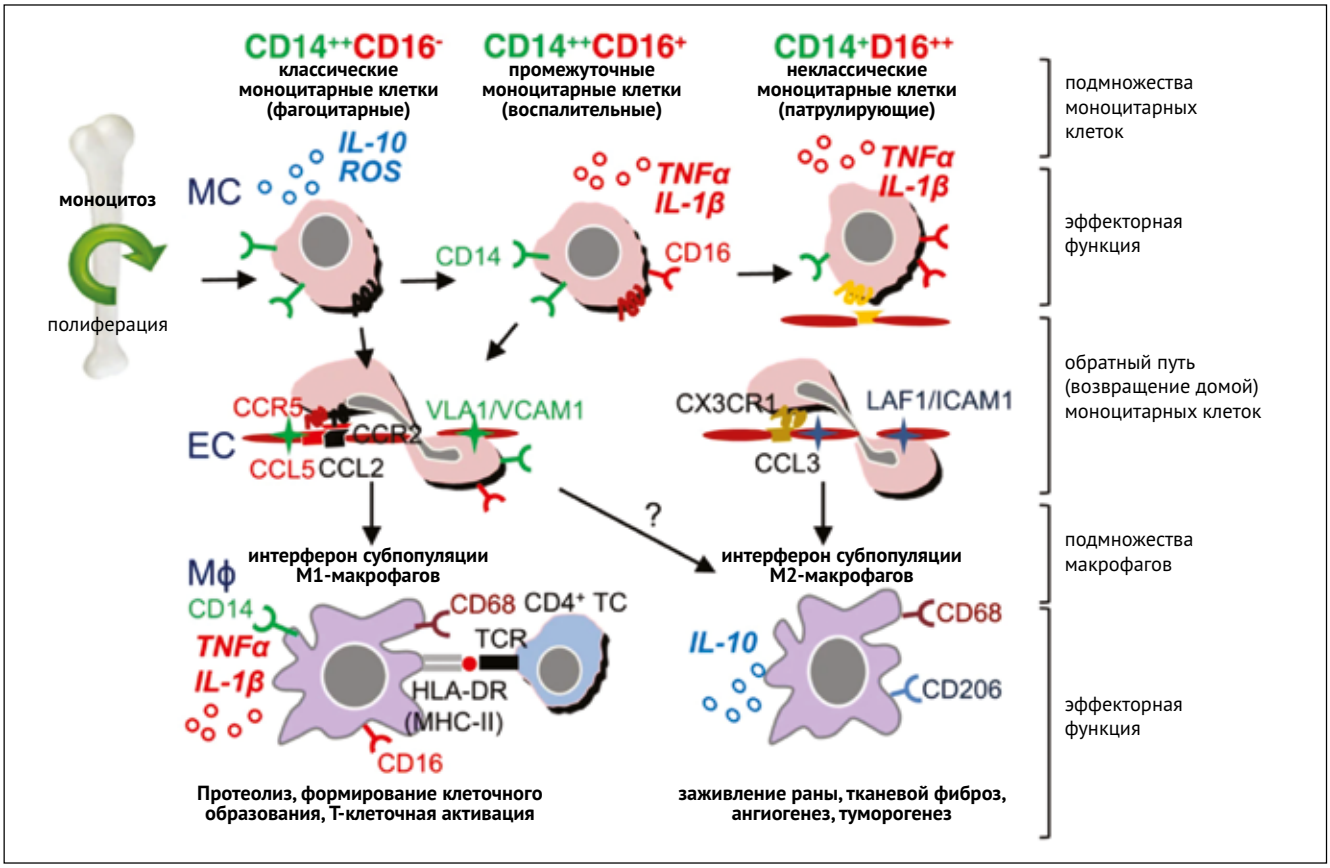
Различные субпопуляции моноцитов несут совершенно конкретную функциональную нагрузку, которая может обусловливаться либо состоянием их микроокружения, представляющим сложнейшую цитокино-клеточную систему, либо линейную дифференцировку [13].

Представляем одну из последних, наиболее удачных и понятных классификаций моноцитарных клеток (*рис. 1*), заимствованную из J. Yang et al. 2014 г. [7].

СУБПОПУЛЯЦИЯ «КЛАССИЧЕСКИХ» МОНОЦИТОВ CD14++CD16-

Мн классические CD14++CD16- обладают высоким фагоцитозом и цитотокичностью, синтезом провоспалительных цитокинов, оксида азота, миелопероксидазы, лизоцима, не пролиферируют, накапливаются в циркуляции и воспалительных очагах при инфекциях, поэтому, кроме мощной антимикробной защиты, обеспечивают

● ***Рисунок 1.*** Последняя классификация субпопуляций моноцитов 2010 г. [7]
● ***Figure 1.*** Latest classification of monocyte subpopulations 2010 [7]



Примечание: MC – моноцитарные клетки; EC – эндотелиальные клетки; IL-10 – интерлейкин 10; 1β – интерлейкин 1β; ROS – активные кислородные радикалы; TNF – фактор некроза опухоли-α; MHC-II – основной комплекс гистосовместимости II класса; TCR – Т-клеточный рецептор; TC – Т-клетка; Мф – макрофаг; MMPs – матриксная металлопротеиназа; CX3CR1, CCR2, CCR5 – C-C-рецепторы хемокина 1, 2, 5; CC-L2, CCL3, CCL5 – хемокиновые лиганды 2, 3, 5.

и антиопухолевую защиту, тогда как неклассические субпопуляции моноцитов CD14+CD16++ усиливают процессы регенерации и репарации поврежденных тканей, синтез противовоспалительных цитокинов, факторов роста [6, 12, 14–17].

В 2014 г. J. Yang et al. [7] даже ссылались на работу C.M. Chapman et al. [18], что число моноцитов может оказаться лучшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем СРП, фибриноген, гипертензия и курение.

Недавно было обнаружено значительное повышение активности классических М1-моноцитов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа в сравнении с контролем, т. е. поляризация клеток по провоспалительному типу [19].

В очередном сообщении, посвященном роли субпопуляций Мн при сердечно-сосудистых заболеваниях, в различные сроки периоперационного периода коронарного шунтирования оказалось, что к 1-м суткам после операции менялся субпопуляционный состав моноцитов за счет снижения относительного содержания классических CD14++CD16- и увеличения промежуточных CD14++CD16+-моноцитов, причем выявлялась прямая корреляционная связь между содержанием в крови моноцитов CD14++CD16- и CD14++CD16+ и баллами по шкале SOFA, что авторы склонны считать участием этих субпопуляций моноцитов в реализации раннего п/о-периода [15].

Интересные наблюдения были опубликованы M. Nahrendorf et al. [20, 21], где авторы рассматривают реакцию моноцитарных субпопуляций при инфарктах как двухфазную. Причем в первые сутки после инфаркта миокарда в рану приходят провоспалительные моноциты, чтобы обеспечить утилизацию поврежденной ткани, а затем транспортируются моноциты CD16+CD14++, обусловливающие разрешение воспаления и восстановление поврежденных тканей.

СУБПОПУЛЯЦИЯ «ПРОМЕЖУТОЧНЫХ» МОНОЦИТОВ CD14++CD16+

Этот тип клеток, пожалуй, наиболее изучен. Они локализуются в кровотоке больше в области маргинальной зоны [5]. Существенно, что эта субпопуляция моноцитов является основным продуцентом мощнейшего провоспалительного фактора α-TNF [22], обладает высокой экспрессией воспалительных рецепторов и цитокинов, фагоцитозом, генерацией активных кислородных радикалов, выраженно защищена от микробных патогенов, о чем сообщают C. Weber et al. в своем обзоре, цитируя исследователей [9]. Однако по всем этим свойствам Mon2 превосходят Mon3. Более того, на промежуточных моноцитах была выявлена гиперэкспрессия рецепторов элиминации холестерина, и, таким образом, можно предположить определенную функцию клеток в снижении уровня холестерина в организме [23].

Исследование субпопуляций моноцитов при септическом процессе выявило снижение классических и повышение промежуточных Мн при отсутствии существенных модификаций содержания неклассических моноцитов. Более того, промежуточные клетки возрастали по количеству при бактериальном обсеменении крови [24].

В литературе было описано, что промежуточные (воспалительные) моноциты CD14++CD16+ оказались ассоциированными с заболеванием Крона [25] и воспалительными заболеваниями человека [26].

Промежуточные субпопуляции моноцитов CD14++CD16+ нередко рассматривают как мишени при атеросклерозе [7, 14, 27–29], причем за счет активации атерогенеза через ангиогенез с помощью специальных факторов, обеспечивающих новообразование сосудов [30]. У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST относительное содержание моноцитов 2-го типа ниже по сравнению с пациентами с теми же осложнениями, но без подъема ST [6].

Отмечено, что при стенозе аортального клапана у пациентов регистрировался более высокий уровень промежуточных CD14++CD16+ субпопуляций Мн, чем содержание остальных моноцитарных субпопуляций, что могло прогнозировать развитие тяжелого стеноза [31]. Другие исследователи пошли еще дальше и попытались определить, что происходит с содержанием промежуточных Мн у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана при условии его замены хирургическим или транскатетерным способами: оказалось, что содержание моноцитов резко снижалось при таких процедурах [32]. Промежуточные Мн были тесно взаимосвязаны со смешанными и кальцифицированными бляшками и могли стать прогностическим маркером тяжелого коронарного стеноза и тяжелой ИБС [33]. Более того, при фибрилляции предсердий у пациентов содержание промежуточных моноцитов было существенно выше, чем в контроле, и, по мнению авторов, позволяет предполагать, что эти моноциты могут оказаться связанными с патогенезом фибрилляций, «отражая функциональное ремоделирование левого предсердия» [34].

X. Urra et al. [35] показали, что содержание классических моноцитов CD14high++CD16- не изменилось после инсульта, промежуточные моноциты CD14high++CD16+ возрастали, неклассические CD14dim+CD16++ – падали. При неблагоприятном исходе, высокой смертности, раннем клиническом ухудшении нарастали классические Мн, промежуточные снижались при повышении смертности, тогда как неклассические уменьшались при неблагоприятном исходе и увеличении зоны инфаркта миокарда. Авторы считают, что анализ субпопуляций моноцитов может оказаться весьма ценным после перенесения инсульта. В другом сообщении указывается важнейшая роль промежуточных моноцитов у пациентов с повышением зубца ST при инфаркте миокарда, когда их содержание повышалось в ранние стадии и четко коррелировало с возрастанием тропонина, плазменными цитокинами, улучшением функции левого желудочка [36].

СУБПОПУЛЯЦИЯ «НЕКЛАССИЧЕСКИХ» МОНОЦИТОВ CD14+CD16++

По данным ряда исследователей, субпопуляция неклассических моноцитов CD14+CD16++ характеризуется невысоким фагоцитозом и образованием активных кислородных радикалов, осуществляет патрулирование с помощью роллинга стенок сосудов, выявляя повреждения стенок, наличие патогенов, обладает способностью к экстравазации из сосудистого русла для удаления в тканях поврежденных или мертвых клеток [9, 27, 37], аккумулируется в печени, селезенке и других органах [38]. Содержание этих клеток существенно снижалось при диабете 2-го типа, причем, как полагают авторы, за счет нарушенной регуляции функции костного мозга [39]. Неклассические Мн также характеризовались более выраженной антигенной презентацией, чем промежуточные Мн [40].

АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ ПРИ ОЖОГАХ

К настоящему времени в группе клинической иммунологии КДЛ НМИЦ хирургии им. Вишневского полностью освоен метод анализа субпопуляций моноцитов классических CD14++D16-, промежуточных CD14++CD16+ и неклассических CD14+CD16++, и обследуются пациенты с ожогами, а также пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями с поставленной задачей улучшить органную протекцию и стабилизацию гомеостаза при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Создана реперная группа здоровых первичных (непрофессиональных) доноров в количестве 32 человек с обследованием трех субпопуляций моноцитов (всего выполнено 96 анализов со статистической обработкой данных). В том же аспекте обследованы 12 пациентов с ожогами, у которых выполнен кинетический анализ моноцитов (72 исследования), и 16 пациентов кардиохирургического профиля (140 исследований). Всего, таким образом, выполнено 308 анализов субпопуляций моноцитов, причем постоянно накапливаются данные по кинетическому обследованию пациентов двух указанных групп.

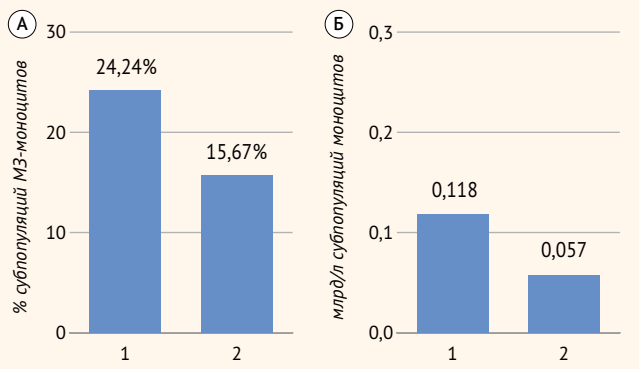
В настоящее время анализ и обработка данных кардиохирургических больных продолжаются, однако выполнен предварительный статистический анализ ожоговых пациентов для определения содержания одной из основных Мн3-субпопуляций, обеспечивающих репарацию и ремоделирование поврежденных тканей при ожогах, поскольку эти клетки имеют первостепенное значение для прогнозирования исходов и разработки новых подходов к лечению ожоговых поражений. Оказалось, что при ожоговом поражении содержание М3-«репаративной» субпопуляции моноцитов подверглось значительному дефициту (*рис. 2*): % (А) субпопуляции Мн3 (CD14+CD16++) у доноров [1] (24,24 ± 1,3) и обожженных пациентов [2] (15,67 ± 8,15; P < 0,05; абсолютное количество (Б) субпопуляции Мн3 (CD14+CD16++) у доноров [1] (0,118 ± 0,014) и обожженных пациентов [2] (0,057 ± 0,037; P < 0,05). Статистический анализ выполнен методом доверительных интервалов при tp (метод Стьюдента – Фишера, P < 0,05).

Следовательно, впервые были получены уникальные данные о развитии дефицита важнейшей «репаративной» субпопуляции моноцитов при ожогах, восстановление которого может оказаться диагностически и прогностически значимым для оценки ожогового процесса и, возможно, позволит подойти к разработке новых лечебных подходов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день выявлено, что моноцитарные клетки являются чрезвычайно гетерогенными по своему составу, а их субпопуляции отличаются значительными различиями друг от друга. Более того, в процессе своего гистогенеза клетки в конечном итоге дифференцируются в основном в тканевые макрофаги (а также, как показано, в дендроциты), которые тоже гетерогенны, и их субпопуляции выполняют тройственные ключевые функции в организме – фагоцитарную, обеспечивающую антимикробную и антиопухолевую защиту, элиминацию поврежденных клеток, иммунорегуляторную, реализующую важнейшие реакции врожденного и адаптивного иммунитета, и ремодулирующую, связанную с восстановлением и реконституцией поврежденных тканей. Как можно увидеть, макрофагальные клетки в определенной степени повторяют потенции моноцитарных субпопуляций. Это их важнейшее свойство может найти крайне перспективное практическое применение в хирургии, комбустиологии, диабетических осложнениях и др. за счет избирательной миграции репаративных, обладающих регенераторными свойствами субпопуляций макрофагов М2 (как, возможно, и моноцитов) под влиянием препаратов коллагена различного физического состояния в зону тканевых поражений. Эта идея подтверждается тем, что аккумуляции такого типа макрофагов, возможно, предшествует накопление в зоне поражения репаративной, ремодулирующей неклассической субпопуляции

● ***Рисунок 2.*** Изменение М3-«репаративной» субпопуляции моноцитов при ожоговом поражении
● ***Figure 2.*** Change in the M3-"reparative" subpopulation of monocytes in burn lesions



моноцитов CD14+CD16++, которая далее дифференцируется в М2-макрофаги с близкими потенциями, что обязательно следует выяснить [11]. Это тем более вероятно, что после аккумуляции моноцитов в ткани они дифференцируются в макрофаги, которые участвуют в репарации всех видов ткани, регенерации ран [41]. Причем в начале процесса в ране появляются провоспалительные макрофаги М1, которые далее дифференцируются в противовоспалительные М2 с минимальной продукцией провоспалительных цитокинов и мощной способностью к регенерации и ремоделированию поврежденных тканей [42]. В связи с этими данными необходимо обсудить блестящие инновационные исследования проф. А.П. Суслова и Н.В. Калмыковой, фактически впервые показавших миграцию в пораженные ткани (раны, диабетическая стопа, травматические повреждения и др.) противовоспалительных М2-макрофагов со способностью к ремодуляции тканей, их репарации и регенерации, хотя по моноцитам таких сообщений еще не было, но они чрезвычайно логичны, о чем свидетельствуют вышеприведенные рассуждения. Дело в том, что авторами была выявлена миграция в пораженную область в основном «регенеративных» противовоспалительных М2-макрофагов после внесения в рану различных физических форм нативного коллагена 1-го типа, полученных авторами по соответствующей технологии из внеклеточного матрикса. Этими формами был порошок, представляющий собой измельченные пучки волокон коллагена, гидрогель, являющийся раствором пептидов матрикса, и, наконец, суспензия волокон, полученная из порошка коллагена [43–45]. Как указывает исследователь[1], внесение в рану порошка, гидрогеля и суспензии способствовало преобладанию М2-макрофагов, причем наиболее сильно «работал» порошок, активируя пролиферацию ткани, суспензия усиливала рост грануляций, подавляя провоспалительные функции макрофагов. Как считает автор, все эти три материала могут оказаться очень успешными при ремоделировании тканей, а их комбинация, по-видимому, окажется очень полезной при лечении пролежней, трофических и диабетических язв, ран, потерях части тканей, при катастрофах и т.д.

Исходя из полученных данных, очень актуальным оказывается анализ субпопуляций моноцитов при рассмотренных патологиях, особенно при ожогах, тем более что в наших исследованиях был четко выявлен дефицит именно при ожоговом поражении неклассических патрулирующих моноцитов, активация которых также сможет по линии каскадной реакции вызвать аккумуляцию ремодулирующих противовоспалительных М2-макрофагов со всеми вытекающими последствиями.

Достаточно важно, что уже сегодня имеются сведения по клиническому применению нативного коллагена 1-го типа (отечественный препарат Коллост) при различных повреждениях или заболеваниях тканей человека. Так, с помощью нанесения препаратов на рану удавалось ускорить заживление хронических ран, их регенерацию, уменьшить площадь поражения, снизив уровень бактериального обсеменения и частоту рецидивов [46], в 2 раза эффективнее закрыть дефект пролежней [47], при синдроме диабетической стопы ускорить заживление язвы, почти в 2 раза повысить эффективность лечения, а полную эпителизацию раны в 2,6 раза, уменьшить неэффективное лечение в 4,1 раза, существенно снизить верхнюю ампутацию конечностей [48–50]. Наконец, осуществлены успешные попытки использовать Коллост для лечения различных стоматологических осложнений и заболеваний [51].

И наконец, остается еще одна неизученная возможность – провести исследование моноцитарных субпопуляций при использовании мощных иммуномодуляторов при ожоговой и кардиохирургической патологии, известных своей способностью вызывать детоксикацию тканей, бактериальных и тканевых токсинов и усиливать их элиминацию, повышать межтканевое взаимодействие, активировать клеточную аккумуляцию, в т. ч. моноцитарно-фагоцитарных клеток, обладать выраженной способностью активировать репарацию и регенерацию поврежденных тканей, нормализовать нарушенный тканевой метаболизм, оказывать мощное иммуномодулирующее действие на адаптивный и врожденный иммунитет и даже менять популяционный состав микрофлоры, повышая ее антибиотикочувствительность и снижая бактериальную обсемененность раны [52–54]. По-видимому, не менее интересным будет исследовать комплексное применение указанных препаратов и коллагена, которое, можно надеяться, будет обладать мощным потенцирующим действием, усиливая регенерацию и репарацию обожженных тканей, снимая эндогенную интоксикацию и лейкоцитоз, а также оказывая выраженное оппозитное влияние на иммунодефицит и гиперактивацию иммунной системы, которые развиваются при ожогах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье приведены сведения о субпопуляционной структуре моноцитов, различающихся по своей иммунобиологической роли в организме, а также отражающих важнейшие процессы врожденного и адаптивного иммунитета, инфекции, воспаления, регенерации тканей, онкологии, различных соматических заболеваний. Субпопуляции моноцитов являются ранней дифференцировочной стадией последующего возникновения различных субпопуляций макрофагов, обладающих обширными защитными, иммуномодулирующими и регуляторными свойствами. Рассматриваются некоторые инновационные подходы к лечению, диагностике и прогнозированию заболеваний и осложнений, в т. ч. послеоперационных, на основании представленной информации, которые еще не нашли отражения в литературе.

Поступила / Received 11.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2023
Принята в печать / Accepted 29.01.2023

[1] Калмыкова Н.В. *Влияние структурной организации коллагенового материала, используемого для регенерации соединительной ткани, на М1/М2-поляризацию макрофагов: автореф. дис. … канд. биол. наук.* М.; 2018. 26 с. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/vliyanie-strukturnoi-organizatsii-kollagenovogo-materiala-ispolzuemogo-dlya-regeneratsii-soe.

Список литературы / References

1. Kobayashi M., Jeschke M.G., Shigematsu K., Asai A., Yoshida S., Herndon D.N., Suzuki F. M2b monocytes predominated in peripheral blood of severely burned patients. *J Immunol.* 2010;185(12):7174–7179. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903935.
2. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Front Immunol.* 2014;5:514. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514.
3. Jakubzick C., Gautier E.L., Gibbings S.L., Sojka D.K., Schlitzer A., Johnson T.E. et al. Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes. *Immunity.* 2013;39(3):599–610. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.007.
4. Davies L.C., Rosas M., Jenkins S.J., Liao C.-T., Scurr M.J., Brombacher F. et al. Distinct bone marrow-derived and tissue-resident macrophage lineages proliferate at key stages during inflammation. *Nat Commun.* 2013;4:1886. https://doi.org/10.1038/ncomms2877.
5. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood.* 2010;116(16):e74–e80. https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558.
6. Кухарчик Г.А., Гайковая Л.Б., Сорокин Л.А., Ермаков А.И., Лебедева О.К. Соотношение субпопуляций моноцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2017;(7):37–41. Режим доступа: https://intjournal.ru/sootnoshenie-subpopulyatsij-monotsitov-u-patsientov-s-ostrym-infarktom-miokarda-i-saharnym-diabetom-2-tipa.
   Kuharchik G.A., Gaikovaya L.B., Sorokin L.A., Ermakov A.I., Lebedeva O.K. Ratio of monocyte subpopulations in patients with severe myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2017;(7):37–41. (In Russ.) Available at: https://intjournal.ru/sootnoshenie-subpopulyatsij-monotsitov-u-patsientov-s-ostrym-infarktom-miokarda-i-saharnym-diabetom-2-tipa.
7. Yang J., Zhang L., Yu C., Yang X.-F., Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res.* 2014;2(1):1. https://doi.org/10.1186%2F2050-7771-2-1.
8. Van Craenenbroeck A.H., Van Ackeren K., Hoymans V.Y., Roeykens J., Verpooten G. A., Vrints C.J. et al. Acute exercise-induced response of monocyte subtypes in chronic heart and renal failure. *Mediat Inflamm.* 2014;2014:216534. https://doi.org/10.1155%2F2014%2F216534.
9. Weber C., Shantsila E., Hristov M., Caligiuri G., Guzik T., Heine G.H. et al. Role and analysis of monocyte subsets in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):626–637. https://doi.org/10.1160/TH16-02-0091.
10. Zawada A.M., Rogacev K.S., Rotter B., Winter P., Marell R.-R., Fliser D., Heine G.H. *Super*SAGE evidence for CD14++CD16+ monocytes as a third monocyte subset. *Blood.* 2011;118(12):e50–61. https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-326827.
11. Arnold L., Henry A., Poron F., Baba-Amer Y., van Rooijen N., Plonquet A. et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med.* 2007;204(5):1057–1069. https://doi.org/10.1084/jem.20070075.
12. Повещенко А.Ф., Шкурат Г.А., Колесников А.П., В. И. Коненков. Функциональная и фенотипическая характеристика макрофагов при остром и хроническом воспалении. Макрофаги сторожевых лимфатических узлов. *Успехи физиологических наук*. 2015;(1):105–112. Режим доступа: https://naukarus.com/funktsionalnaya-i-fenotipicheskaya-harakteristika-makrofagov-pri-ostrom-i-hronicheskom-vospalenii-makrofagi-storozhevyh-l.
    Poveshenko A.F., Shkurat G.A., Kolesnikov A.P., Konenkov V.I. Functional and phenotypic characteristics of macrophages in acute and chronic inflammation. Macrophages of sentinel lymph nodes. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2015;(1):105–112. (In Russ.) Available at: https://naukarus.com/funktsionalnaya-i-fenotipicheskaya-harakteristika-makrofagov-pri-ostrom-i-hronicheskom-vospalenii-makrofagi-storozhevyh-l.
13. Taylor P.R., Gordon S. Monocyte heterogeneity and innate immunity. *Immunity.* 2003;19(1):2–4. https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00178-x.
14. Cros J., Cagnard N., Woollard K., Patey N., Zhang S.Y., Senechal B. et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity.* 2010;33(3):375–386. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.012.
15. Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В. Чернова М.Н., Матвеева В.Г. Динамика CD14+CD16+ субпопуляций моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология*. 2012;(4–5):391–398. https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/473.
    Golovkin A.S., Kudryavtsev I.V., Grigoriev E.V., Chernova M.N., Matveeva V.G. Dynamics of CD14+CD16+ monocyte subpopulations in complication-free systemic inflammatory response following coronary artery bypass graft surgery. *Medical Immunology (Russia).* 2012;(4–5):391–398. (In Russ.) Available at: https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/473.
16. Yrlid U., Jenkins C.D. MacPherson G.G. Relationships between distinct blood monocyte subsets and migrating intestinal lymph dendritic cells in vivo under steady-state conditions. *J Immunol.* 2006;176(7):4155–4162. https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.7.4155.
17. Sunderkötter C., Nikolic T., Dillon M.J., Van Rooijen N., Stehling M., Drevets D.A., Leenen P.J. Subpopulations of mouse blood monocytes differ in maturation stage and inflammatory response. *J Immunol.* 2004;172(7):4410–4417. https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.7.4410.
18. Chapman C.M., Beilby J.P., McQuillan B.M., Thompson P.L., Hung J. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35(7):1619–1624. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130857.19423.ad.
19. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Никифоров Н.Г., Колмычкова К. И., Кириченко Т.В., Собенин И.А. Значение определения м1 и м2 поляризации моноцитов-макрофагов крови в оценке риска развития атеросклероза при сахарном диабете 2-го типа по сравнению с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(12):21–25. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-21-25.
    Galstyan K.O., Nedosugova L.V., Nikiforov N.G., Kolmychkova K.I., Kiritchenko T.V., Sobenin I.A. Significance of m1 and m2 polarization of monocytes-macrophages in the blood for atherosclerosis risk assessment in type 2 diabetes comparing with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(12):21–25. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-21-25.
20. Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J.L. et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med.* 2007;204(12):3037–3047. https://doi.org/10.1084/jem.20070885.
21. Nahrendorf M., Pittet M.J., Swirski F.K. Monocytes protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;121(22): 2437–2445. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346.
22. Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B. et.al.The proinflammatory CD14++CD16+ monocytes are a major source of TNF1. *J Immunol.* 2002;168(7):3536–3542 https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.7.3536.
23. Rogacev K.S., Zawada A.M., Emrich I., Seiler S., Böhm M., Fliser D. et al. Lower Apo A-I and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14++CD16+ monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):2120–2127. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304172.
24. Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Чиненова Л.В., Давыдова Н.И., Калинина Н.М. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2018;(6):815–824. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824.
    Kalashnikova A.A., Voroshilova T.M., Chinenova L.V., Davydova N.I., Kalinina N.M. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology (Russia).* 2018;(6):815–824. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824.
25. Grip O., Bredberg A., Lindgren S., Henriksson G. Increased subpopulations of CD16(+) and CD56(+) blood monocytes in patients with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(5):566–572. https://doi.org/10.1002/ibd.20025.
26. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Субпопуляционный состав моноцитов – прогностический маркер тяжелых осложнений системного воспалительного ответа после операции коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2014;(4):5–12. Режим доступа: https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/75.
    Matveeva V.G., Golovkin A.S., Grigoriev E.V. Monocyte subsets is a predictor of severe complications of systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2014;(4):5–12. (In Russ.) Available at: https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/75.
27. Auffray C., Fogg D., Garfa M., Elain G., Join-Lambert O., Kayal S. et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. *Science.* 2007;317(5838):666–670. https://doi.org/10.1126/science.1142883.
28. Челомбитько М.А., Шишкина В.С., Ильинская О.П., Каминный А.И., Павлушина Т.О., Самовилова Н.Н. и др. Цитофлуориметрическое изучение мембранных рафтов на субпопуляциях моноцитов человека при атеросклерозе. *Acta Naturae.* 2014;(4):86–94. Режим доступа: https://doi.org/10.32607/20758251-2014-6-4-80-88.
    Chelombitko M.A., Shishkina V.S., Ilyinskaya O.P., Kaminny A.I., Pavlushina T.O., Samovilova N.N. A cytofluorometric study of membrane rafts in human monocyte subsets in atherosclerosis. *Acta Naturae.* 2014;(4):86–94. Available at: https://doi.org/10.32607/20758251-2014-6-4-80-88.
29. Merino A., Buendia P., Martin-Malo A., Aljama P., Ramirez R., Carracedo J. Senescent CD14+ CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *J Immunol.* 2010;186(3):1809–1815. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001866.
30. Coffelt S.B., Tal A.O., Scholz A., De Palma M., Patel S., Urbich C. et al. Angiopoietin-2 regulates gene expression in TIE2-expressing monocytes and augments their inherent proangiogenic functions. *Cancer Res.* 2010;70(13):5270–5280. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0012

31. Hewing B., Au S.C., Ludwig A., Ellerbroek R., van Dijck P., Hartmann L. et al. Severe aortic valve stenosis in adults is associated with increased levels of circulating intermediate monocytes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10(1):27–34. https://doi.org/10.1007/s12265-016-9726-9.
32. Hewing B., Ellerbroek R., Au S.C., Stangl V., Dreger H., Laule M. et al. Levels of circulating intermediate monocytes decrease after aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *Thromb Haemost*. 2017;117(12):2346–2355. https://doi.org/10.1160/TH17-05-0341.
33. Lo S.C., Lee W.J., Chen C.Y., Lee B.C. Intermediate $CD14^{++}CD16^{+}$ monocyte predicts severe coronary stenosis and extensive plaque involvement in asymptomatic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(8):1223–1236. https://doi.org/10.1007/s10554-017-1097-z.
34. Suzuki A., Fukuzawa K., Yamashita T., Yoshida A., Sasaki N., Emoto T. et al. Circulating intermediate CD14++CD16+monocytes are increased in patients with atrial fibrillation and reflect the functional remodelling of the left atrium. *Europace*. 2017;19(1):40–47. https://doi.org/10.1093/europace/euv422.
35. Urra X., Villamor N., Amaro S. Go´mez-Choco M., Obach V., Oleaga L. et al. Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(5):994–1002. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.25.
36. Tapp L.D., Shantsila E., Wrigley B.J., Pamukcu B., Lip G.Y. The CD14++CD16+ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1231–1241. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04603.x.
37. Carlin L.M., Stamatiades E.G., Auffray C., Hanna R.N., Glover L., Vizcay-Barrena G. et al. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal. *Cell*. 2013;153(2):362–375. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.010.
38. Geissmann F., Jung S., Littman D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*. 2003;19(1):71–82. https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00174-2.
39. Fadini G.P., Vigili de Kreutzenberg S., Boscaro E., Albiero M., Cappellari R., Kränkel N. et al. An unbalanced monocyte polarisation in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. *Diabetologia*. 2013;56(8):1856–1866. https://doi.org/10.1007/s00125-013-2918-9.
40. Skrzeczyńska-Moncznik J., Bzowska M., Loseke S., Grage-Griebenow E., Zembala M., Pryjma J. Peripheral blood CD14high CD16+ monocytes are main producers of IL-10. *Scand J Immunol*. 2008;67(2):152–159. https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x.
41. Delavary B.M., van der Veer W.M., van Egmond M., Niessen F.B., Beelen R.H. Macrophages in skin injury and repair. *Immunology*. 2011;216(7):753–762. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.01.001.
42. Krzyszczyk P., Schloss R., Palmer A., Berthiaume F. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and intravenous to promote prowound healing phenotypes. *Front Physiol*. 2018;9:419. https://doi.org/10.3389/Fphys.2018.00419.eCollection 2018.
43. Калмыкова Н.В., Андреев-Андриевский А.А., Демьяненко И.А., Манских В.Н., Лагерева Е.А., Попова А.С. и др. Стимулирующий эффект различных форм коллагеновых раневых покрытий на процесс эпителизации ран кожи. *Биомедицина*. 2017;(4):85–96. Режим доступа: https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/85/72.
Kalmykova N.V., Andreyev-Andrievskiy A.A., Demyanenko I.A., Manskikh V.N., Lagereva E.A., Popova A.S. et al. The stimulation effect of various forms of collagenic wound coverings on the epithelization process of skin wounds. *Journal Biomed*. 2017;(4):85–96. (In Russ.) Available at: https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/85/72.
44. Калмыкова Н.В., Демьяненко И.А., Хац Ю.С., Суслов А.П. и др. Зависимость дифференцировки макрофагов от структуры имплантируемого материала. *Медицинская иммунология*. 2017;(S):34–35. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-differentsirovki-makrofagov-ot-struktury-implantiruemogo-materiala.
Kalmykova N.V., Demyanenko I.A., Hats Yu.S., Suslov A.P. Dependence of macrophage differentiation on the structure of the implanted material. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;(S):34–35. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-differentsirovki-makrofagov-ot-struktury-implantiruemogo-materiala.
45. Калмыкова Н.В., Демьяненко И.А., Шишкина А.В., Хац Ю.С., Суслов А.П. Суспензионная форма волокнистого внеклеточного матрикса: исследование эффективности в модели заживления полнослойной кожной раны *in vivo*. *Гены и Клетки*. 2017;(3):109–110. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/2313-1829/article/view/120927.
Kalmykova N.V., Demyanenko I.A., Shishkina A.V., Hats Yu.S., Suslov A.P. Suspension form of fibrous extracellular matrix: efficiency study in a model of healing of a full-layer skin wound *in vivo*. *Genes and Cells*. 2017;(3):109–110. (In Russ.) Available at: https://journals.eco-vector.com/2313-1829/article/view/120927.
46. Силина Е.В., Ступин В.А., Габитов Р.Б. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы. *Клиническая медицина*. 2018;(2):106–115. https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-2-106-115.
Silina E.V., Stupin V.A., Gabitov R.B. collagen role in the mechanisms of chronic wounds healing diabetic foot syndrome. The role of collagen in the mechanisms of chronic wound healing in diabetic foot syndrome. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2018;(2):106–115. https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-2-106-115.
47. Комаров А.Н., Кезина Л.П., Силина Е.В., Орлова А.С., Корейба К.А. Клиническая эффективность биопластического материала на основе нативного коллагена 1-го типа в лечении пролежней у пациентов в нейрореабилитации: рандомизированное сравнительное исследование. *Вестник восстановительной медицины*. 2017;(2):74–83. Режим доступа: https://www.collost.ru/storage/2021/09/28/ee12d212415a3f4a617268d4274457fcb2fe4716.pdf.
Komarov A.N., Kezina L.P., Silina E.V., Orlova A.S., Koreyba K.A. The clinical effectiveness of bioplastic material based on type i collagen for treatment of pressure ulcers in neurorehabilitaion patients: randomized comparative study. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2017;(2):74–83. (In Russ.) Available at: https://www.collost.ru/storage/2021/09/28/ee12d212415a3f4a617268d4274457fcb2fe4716.pdf.
48. Ступин В.А., Силина Е.В., Горюнов С.В., Горский В.А., Кривихин В.Т., Богомолов М.С. и др. Оценка динамики площади раны и частоты случаев полной эпителизации при лечении синдрома диабетической стопы (результаты многоцентрового исследования). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(3):55–60. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2017/3/1002312072017031055.
Stupin V.A., Silina E.V., Goryunov S.V., Gorsky V.A., Krivikhin V.T., Bogomolov M.S. Assessment of changes in the lesions sizes and the incidence of complete epithelialization during the treatment of diabetic foot syndrome over a period of 4 weeks (multicenter study). *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(3):55–60. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2017/3/1002312072017031055.
49. Максимова Н.В., Крстич Ю.А., Ступин В.А. Оценка клинико-экономической эффективности применения биопластического материала Коллост в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2017;(1):60–66. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kliniko-ekonomicheskoy-effektivnosti-primeneniya-bioplasticheskogo-materiala-kollost-v-lechenii-patsientov-s-sindromom.
Maksimova N.V., Krstic Yu.A., Stupin V.A. The pharmacoeconomic analysis of Collost bioplastic material in patients with diabetic foot. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2017;(1):60–66. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kliniko-ekonomicheskoy-effektivnosti-primeneniya-bioplasticheskogo-materiala-kollost-v-lechenii-patsientov-s-sindromom.
50. Силина Е.В., Ступин В.А., Золотарева Л.С., Комаров А.Н. Применение нативного коллагена в клинической практике для лечения хронических ран. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(9):78–84. https://doi.org/10.17116/hirurgia2017978-84.
Silina E.V., Stupin V.A., Zolotareva L.S., Komarov A.N. Native collagen application in clinical practice for chronic wounds treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(9):78–84. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia2017978-84.
51. Походенько-Чудакова И.О., Максимович Е.В. Остеопластические резорбируемые мембраны в профилактике атрофии альвеолярной части нижней челюсти. *Дентальная имплантология и хирургия*. 2018;(1):40–42. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35405688.
Pokhodenko-Chudakova I.O., Maksimovich E.V. Osteoplastic bioresorbable membrane in the prevention of atrophy of the alveolar part of the mandible. *Dentalnaya Implantologiya i Khirurgiya*. 2018;(1):40–42. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35405688.
52. Zemskov V.M., Neymann V., Zemskov A.M., Ponko K.N. Global Role of Low Molecular Weight Nucleic Acids in Biological Systems. *Global J Med Res*. 2020;20(2):1–10. https://doi.org/10.34257/GJMRCVOL20IS2PG5.
53. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Атауллаханов Р.И., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2000;(3): 271–278. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/polioksidoniy-mehanizm-deystviya-i-klinicheskoe-primenenie.
Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V., Ataullakhanov R.I., Puchkova N.G., Ivanova A.S. Polyoxidonium – mechanism of action and clinical relevance. *Medical Immunology (Russia)*. 2000;(3): 271–278. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/polioksidoniy-mehanizm-deystviya-i-klinicheskoe-primenenie.
54. Коробкова Л. И., Вельшер Л.З., Германов А.Б., Гришина Т.И., Станулис А.И., Гене Г.П. и др. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004;(3):87–92. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-immunomodulyatora-galavit-v-onkologicheskoy-i-hirurgicheskoy-praktike.
Korobkova L.I., Velsher L.Z., Germanov A.B., Grishina T.I., Stanulis A.I., Gene G.P. Role of immunomodulator Galavit oncological and surgical practice. *Russian Journal of Biotherapy*. 2004;(3):87–92. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-immunomodulyatora-galavit-v-onkologicheskoy-i-hirurgicheskoy-praktike.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Земсков В.М., Ревишвили А.Ш.**
Концепция и дизайн исследования – **Козлова М.Н., Попов В.А., Плотников Г.П.**
Написание текста – **Земсков В.М., Алексеев А.А., Ревишвили А.Ш.**
Сбор и обработка материала – **Шишкина Н.С., Куликова М.Н., Соловьева М.С., Козлова М.Н.**
Обзор литературы – **Земсков А.М., Демидова В.С., Балбуцкий А.В.**
Перевод на английский язык – **Земсков В.М.**
Анализ материала – **Сучков С.В., Земсков В.М., Гришина Т.И., Балбуцкий А.В.**
Статистическая обработка – **Земсков В.М., Васильев О.С.**

Contribution of authors:

Article concept – **Vladimir M. Zemskov, Amiran Sh. Revishvili**
Concept and design of the article – **Maria N. Kozlova, Vadim A. Popov, George P. Plotnikov**
Writing text – **Vladimir M. Zemskov, Andrey A. Alekseev, Amiran Sh. Revishvili**
Collection and processing of material – **Nadezhda S. Shishkina, Anna N. Kulikova, Marina S. Solovieva, Maria N. Kozlova**
Literature review – **Andrey M. Zemskov, Valentina S. Demidova, Alexander V. Balbutsky**
Translation into English – **Vladimir M. Zemskov**
Material analysis – **Sergey V. Suchkov, Vladimir M. Zemskov, Tatyana I. Grishina, Alexander V. Balbutsky**
Statistical processing – **Vladimir M. Zemskov, Oleg S. Vasiliev**

Информация об авторах:

Земсков Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0002-8867-5349; arturrego@yandex.ru

Ревишвили Амиран Шотаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0003-1791-9163; vishnevskogo@ixv.ru

Козлова Мария Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела термических поражений, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0002-0554-7094; mnkozlova@rambler.ru

Шишкина Надежда Семеновна, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0002-0600-6038; nadya-vesy@mail.ru

Куликова Анна Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0001-5514-5600; shinshila72@mail.ru

Балбуцкий Александр Владимирович, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0001-6809-3221; white1763@yandex.ru

Алексеев Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель ожогового центра, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0001-6675-4794; 4994087096@mail.ru

Земсков Андрей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; https://orcid.org/0000-0002-7056-5934; zemskov@vsmaburdenko.ru

Демидова Валентина Семеновна, д.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0003-3187-4408; demidova@ixv.ru

Попов Вадим Анатольевич, д.м.н., профессор, врач – сердечно-сосудистый хирург, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0003-1395-2951; PopovVA@ixv.ru

Плотников Георгий Павлович, д.м.н., профессор, врач – анестезиолог-реаниматолог, руководитель отдела отделения реанимации и интенсивной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0002-4291-3380; Plotnikov@ixv.ru

Гришина Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0001-8762-5289; tigrishgrishina@yandex.ru

Сучков Сергей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Института биотехнологии и глобального здоровья, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д.11; https://orcid.org/0000-0002-2475-4398; ssuchkov57@gmail.com

Васильев Олег Станиславович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины; 105122, Россия, Москва, Сиреневый бульвар, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-7932-116X; iaam@yandex.ru

Соловьева Марина Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0001-8864-000X; marina2016.solowiewa@yandex.ru

Information about authors:
Vladimir M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia, https://orcid.org/0000-0002-8867-5349; arturrego@yandex.ru
Amiran Sh. Revishvili, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1791-9163; vishnevskogo@ixv.ru
Maria N. Kozlova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Thermal Injuries, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0554-7094; mnkozlova@rambler.ru
Nadezhda S. Shishkina, Junior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0600-6038; nadya-vesy@mail.ru
Anna N. Kulikova, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5514-5600; shinshila72@mail.ru
Alexander V. Balbutsky, Junior Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6809-3221; white1763@yandex.ru
Andrey A. Alekseev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Burn Center, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6675-4794; 4994087096@mail.ru
Andrey M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7056-5934; zemskov@vsmaburdenko.ru
Valentina S. Demidova, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3187-4408; demidova@ixv.ru
Vadim A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1395-2951; PopovVA@ixv.ru
Georgy P. Plotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Intensive Care and Intensive Care Unit, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4291-3380; Plotnikov@ixv.ru
Tatyana I. Grishina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8762-5289; tigrishgrishina@yandex.ru
Sergey V. Suchkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Institute of Biotechnology and Global Health, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2475-4398; ssuchkov57@gmail.com
Oleg S. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Sports and Sports Medicine; 4, Lilac Boulevard, Moscow, 105122, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7932-116X; iaam@yandex.ru
Marina S. Solovieva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8864-000X; marina2016.solowiewa@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-079

Оригинальная статья / Original article

Диссертант

Медицинские научные конференции и социальные сети

А.Е. Алфимов✉, https://orcid.org/0000-0002-9064-7881, alex.alfimov@gmail.com
А.А. Трофимова, https://orcid.org/0009-0002-2372-7168, anzhel-trofim@yandex.ru
А.А. Матвиенко, https://orcid.org/0009-0003-3858-0338, scp.alpha9@gmail.com
М.В. Кодалаева, https://orcid.org/0009-0003-6626-6485, marinacb66@mail.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме
Введение. Медицинские конференции – это ключевой источник новых и актуальных знаний, необходимых практикующим врачам. Врачи используют социальные сети, чтобы обмениваться с коллегами этими знаниями. В результате в соцсетях возникает активное обсуждение тем, затронутых в научных докладах. Эта инициатива имеет определенное образовательное значение, которое активно исследуется. Дискуссии, возникающие в соцсетях вокруг таких сообщений, делают доступными идеи, инсайты, мнения и опыт коллег и быстро повышают осведомленность о новых клинических исследованиях и научных данных.
Цель. Изучить, как часто российские врачи используют доступные социальные сети (vrachirf.ru, doktornarabote.ru, vk.com) для того, чтобы делиться с коллегами информацией, полученной в ходе научных конференций.
Материалы и методы. Мы выполнили поиск сообщений по ключевым словам, относящимся к медицинским конференциям, и отобрали среди результатов поиска посты, авторы которых, будучи врачами, раскрывали отдельные элементы содержания научных докладов.
Результаты. Большинство постов в соцсетях, посвященных медицинским конференциям, являются объявлениями о предстоящих или прошедших событиях, в которых не упоминаются элементы содержания докладов. Мы выявили только 65 записей за последние 4–12 мес., в которых врачи делились фактами и идеями, доложенными на научных конференциях. Записи, размещенные в закрытых врачебных соцсетях, вызывали активное содержательное обсуждение в отличие от постов в массовой соцсети vk.com.
Выводы. Врачи очень редко делятся в соцсетях фактами и идеями, представленными на российских научных медицинских конференциях. При этом врачи проявляют существенный интерес к этим записям в соцсетях и активно их обсуждают. Дальнейшее изучение данного феномена позволит оценить его образовательный потенциал и найти пути его эффективного использования.

Ключевые слова: профессиональные социальные сети, научное общение, медицинское образование, цифровые лидеры мнений, содержание научных докладов, цифровое здравоохранение

Для цитирования: Алфимов А.Е., Трофимова А.А., Матвиенко А.А., Кодалаева М.В. Медицинские научные конференции и социальные сети. *Медицинский совет*. 2023;17(4):164–168. https://doi.org/10.21518/ms2023-079.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medical scientific conferences and social networks

Alexander E. Alfimov✉, https://orcid.org/0000-0002-9064-7881, alex.alfimov@gmail.com
Anzhelika A. Trofimova, https://orcid.org/0009-0002-2372-7168, anzhel-trofim@yandex.ru
Arsenii A. Matvienko, https://orcid.org/0009-0003-3858-0338, scp.alpha9@gmail.com
Marina V. Kodalaeva, https://orcid.org/0009-0003-6626-6485, marinacb66@mail.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract
Introduction. Medical conferences are a key source of new and relevant knowledge for practicing physicians. Physicians use social media to share this knowledge with their colleagues. As a result, there is a lot of discussion on social media about the topics covered in the scientific presentations. This initiative has some educational value, which is being actively explored. The discussions around such posts make ideas, insights, opinions and experiences of peer-colleagues easily available. They also immediately raise awareness of new clinical research and scientific data.
Objective. We studied how often Russian physicians use available social networks (vrachirf.ru, doktornarabote.ru. vk.com) to share information from scientific conferences with their colleagues.
Materials and methods. We searched for posts using keywords related to medical conferences and selected among the search results the entries whose authors, as physicians, disclosed selected elements of the content of scientific presentations.
Results. We identified 65 entries over the past 4–12 months where physicians shared facts and ideas presented at scientific conferences. Entries posted on professional physicians' social networks with access restricted to lay public generated vigorous meaningful discussions, unlike posts on the mainstream social network vk.com.

© Алфимов А.Е., Трофимова А.А., Матвиенко А.А., Кодалаева М.В., 2023

Conclusions. Doctors very rarely share on social media the facts and ideas presented at Russian scientific medical conferences. Physicians demonstrate significant interest in these posts and actively discuss them. Further study should reveal the educational potential of the described phenomenon and suggest the pathways to its effective utilization.

Keywords: professional social media, science communication, medical education, digital opinion leaders, content of scientific presentations, digital healthcare

For citation: Alfimov A.E., Trofimova A.A., Matvienko A.A., Kodalaeva M.V. Medical scientific conferences and social networks. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):164–168. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-079.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многие врачи, участвующие в международных конференциях, регулярно освещают в соцсетях содержание докладов, которые они посетили. Для этого они размещают в соцсетях текстовые резюме докладов, личные соображения, фотографии ключевых слайдов, критические замечания и вопросы к докладчикам. Эти сообщения вызывают активный отклик и обсуждение с участием других врачей. Подобный феномен активно изучается. Число публикаций, посвященных применению соцсетей для обсуждения содержания медицинских конференций, за последние годы выросло (*рис. 1*).

Авторы публикаций отмечают следующие преимущества, объясняющие распространение этого феномена:

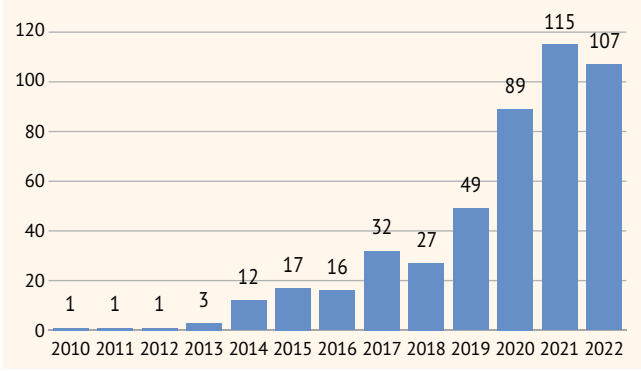
- Посетить все конференции невозможно даже без карантинных ограничений, вводимых в период эпидемий. Невозможно также посетить все интересующие врача доклады на одной конференции, если они проходят одновременно, поэтому краткие сообщения, отражающие суть пропущенного доклада, востребованы и вызывают немедленный отклик [1].
- Дискуссии, возникающие в соцсетях вокруг таких сообщений, делают доступными идеи, инсайты, мнения и опыт коллег [2].
- Посты в соцсетях, отражающие содержание докладов во время медицинских конференций, быстро повышают осведомленность о новых клинических исследованиях и научных данных, особенно при использовании хэштегов, относящихся к конкретному заболеванию [2].
- Эти посты продолжают стимулировать совместное обучение, размышления, взаимодействие и дискуссии врачей из разных стран спустя несколько недель после окончания конференции [3].
- На смену пассивному просмотру презентаций приходит комплексное активное обучение с взаимодействием в соцсетях [4].
- Социальные сети становятся свободной доступной средой для распространения среди профессионалов новых медицинских знаний за пределами конференц-залов и страниц научных журналов [5].

Авторы публикаций также отмечают, что научные конференции ориентированы в основном на ученых из богатых ресурсами учреждений в развитых странах. Дискуссии в соцсетях по темам докладов позволяют преодолеть этот барьер ученым из стран с низким уровнем дохода, делая соцсети инструментом содействия открытому доступу и справедливости в науке [4, 5].

Все исследования этого феномена касаются конференций, проводимых в западных странах. При этом изучаемой социальной сетью был преимущественно Твиттер, который никогда не был популярен среди российских врачей, а недавно был и вовсе заблокирован за ограничение доступа к российским СМИ. Исследований, посвященных данному явлению в российских соцсетях, мы не обнаружили.

Цель исследования – изучить, как часто российские врачи используют доступные социальные сети для того, чтобы делиться с коллегами информацией, полученной в ходе научных конференций.

Рисунок 1. Число публикаций в Pubmed по ключевым словам (“social media” [Title/Abstract]) и (“conferences” [Title/Abstract])
Figure 1. Number of Pubmed publications by keywords (“social media” [Title/Abstract]) and (“conferences” [Title/Abstract])



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования мы выбрали следующие социальные сети:

- Врачи РФ (vrachirf.ru)
- Доктор на работе (doktornarabote.ru)
- Вконтакте (vk.com).

В каждой соцсети был проведен поиск по ключевым словам: доклад, конференция, конгресс, симпозиум, медицинская конференция.

Среди результатов поиска были отобраны записи, относящиеся к медицинским конференциям. Отобранные записи были классифицированы в одну из следующих категорий:

- Анонсы конференций. Объявления о предстоящих научных мероприятиях.
- Сообщения о прошедших конференциях без раскрытия содержания докладов.
- Профессиональные журналистские репортажи, раскрывающие содержание докладов. Статьи, пересказывающие

содержание доклада почти полностью. Выполнены профессиональными журналистами по заказу издательств.

- Сообщения от врачей, раскрывающие содержание некоторых выбранных частей доклада, фактов и идей, представленных в докладе.
- Видео докладов (или ссылки на видеохостинг) с произвольным раскрытием содержания или полным текстом доклада.
- Видео докладов с указанием только темы, автора, места и без раскрытия содержания доклада.

Для целей нашего исследования представляют интерес только посты (записи) 4-й категории. При этом посты категорий 3 и 4 похожи, потому что раскрывают содержание доклада и порой их трудно разделить. Однако они имеют существенные и важные различия:

- авторы постов 3-й категории не являются врачами, которые хотят поделиться с коллегами новыми знаниями, выбранными самостоятельно;
- профессиональные репортажи редко комментируются другими врачами, а иногда комментарии к ним вовсе отключены авторами.

Мы разделяли посты 3-й и 4-й категории по следующим признакам:

- К 3-й категории (профессиональные журналистские репортажи) относили записи, пересказывающие содержание доклада почти полностью или выполненные профессиональными журналистами по заказу издательств. А также если автор отключал комментарии.
- К 4-й категории (сообщения от врачей) относили записи, в которых имелся пересказ отдельных выбранных элементов содержания доклада, автором был врач и допускались комментарии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска выдаются соцсетями в хронологическом порядке. Период времени, за который проводится поиск, зависит от соцсети. Поэтому глубина нашего поиска составила от 4 до 12 мес. Мы нашли 65 постов, относящихся к категории «Обсуждения содержания докладов». Результаты поиска представлены в *табл. 1*.

Выявленные посты относились к следующим терапевтическим областям (*рис. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Число постов в соцсетях, посвященных содержанию докладов на российских медицинских конференциях, крайне мало. Нам удалось найти только 65 таких обсуждений за несколько месяцев. Для сравнения: в других странах число постов с обсуждением докладов может исчисляться сотнями только на одной конференции [5–8]. В российских социальных сетях значительную часть записей, относящихся к научным конференциям, составляют сообщения о предстоящих и прошедших мероприятиях без раскрытия содержания докладов, а также видеозаписи докладов, которые не содержат текста, раскрывающего или поясняющего содержание видеозаписи. Несмотря на малое число постов, посвященных содержанию докладов на медицинских научных мероприятиях, интерес к этим постам достаточно большой, и они часто сопровождаются активным обсуждением. Каждый такой пост в профессиональной соцсети просматривают несколько тысяч врачей, десятки из них оставляют комментарии.

Таблица. Виды постов, относящихся к медицинским конференциям

Table. Types of posts related to medical conferences

Результаты поиска по ключевым словам: *доклад, конференция, конгресс, симпозиум, медицинская конференция*	Врачи РФ	Доктор на работе	Вконтакте
Глубина поиска	12 мес.	12 мес.	4 мес.
Из них относящихся к медицинским научным конференциям	725	60	588
В том числе:			
• Анонсы конференций	553	25	231
• Сообщения о прошедших конференциях без раскрытия содержания докладов	59	12	324
• Профессиональные журналистские репортажи, раскрывающие содержание докладов	47	7	2
• **Сообщения от врачей, раскрывающие содержание некоторых выбранных частей доклада, фактов и идей, представленных в докладе**	**35**	**13**	**17**
• Видео докладов (или ссылки на видеохостинг) с раскрытием содержания или полным текстом доклада	2	0	0
• Видео с докладами без раскрытия содержания доклада	29	3	14

Рисунок 2. Терапевтические области, к которым относились посты категории «Сообщения от врачей, раскрывающие содержание доклада»

Figure 2. Therapeutic areas, which were associated with posts in the category "Messages from doctors disclosing the content of reports"

Мы видим следующие возможные причины малого числа таких постов в российских соцсетях:

- Сообщения о российских докладах и их обсуждение происходит преимущественно в профессиональных врачебных соцсетях, доступ неврачей в эти соцсети ограничен.
- Организаторы конференций на Западе активно стимулируют участников к использованию соцсетей с хэштегом «конференции» [6]. Лидеры мнений и эксперты охотно откликаются на эти призывы и генерируют контент, который вызывает активное обсуждение [7]. Во время российских научных конференций ничего подобного не происходит.
- Аудитория постов на английском языке, раскрывающих содержание ключевых идей доклада, может составлять несколько миллионов человек [8]. Это стимулирует авторов к размещению содержательных и полезных постов и позволяет им усиливать свою позицию как лидера мнений.

При этом C.L. Carroll et al. [9] считают, что большинство авторов комментируют содержание докладов из альтруистических соображений, чтобы распространить достоверные и передовые научные данные среди увлеченной именно этой областью аудитории.

Высокая частота откликов на такие комментарии может указывать на желание продемонстрировать свою вовлеченность и установить долгосрочные партнерские отношения с другими авторами постов и комментариев, которые, по сути, являются цифровыми лидерами мнений (digital opinion leaders) [10].

R. Mishori et al. [11] проанализировали использование Твиттера и обнаружили, что 13% участников конференции 2013 г. по семейной медицине были активны в Твиттере во время встречи и несколько дней после конференции. При этом 70% постов непосредственно относились к информации, связанной с научной сессией.

В исследовании DJ. Attai et al. среди хирургов, участвовавших в медицинской конференции, было обнаружено, что 70–80% постов содержали информацию, относящуюся к содержанию докладов [12].

На конференциях ASCO 2010 и 2011 гг. 26% постов содержали ссылки на статьи или на материалы, относящиеся к докладам [13].

Врачи, присутствовавшие лично на конгрессах Общества интенсивной терапии, гораздо чаще размещают оригинальные посты, освещающие содержание докладов, в отличие от неприсутствовавших врачей, которые делали преимущественно репосты [14].

Число врачей, инициативно размещающих контент, гораздо меньше, чем делящихся контентом, участвующих в его обсуждении и просто читающих. Так, на конференции онкохирургов 2018 г. (ESSO 38) только 58 участников разместили 328 постов, а 234 человека перепостили их (всего 1 150 репостов) [15].

На конференциях офтальмологов 2014 и 2015 гг. 348 и 403 врача соответственно разместили начальные посты с оригинальным контентом [16].

Для изученных постов характерно стандартное для соцсетей соотношение авторов, комментирующих и «молчаливых» читателей: 1% – 9% – 90%.

Для российских конференций такой статистики нет в виду недостаточно развитой практики обмена научной информацией между врачами в соцсетях.

Проблемы и противоречия, связанные с распространением содержания научных докладов в социальных сетях

Дискуссии по поводу интеллектуальной собственности

В 2015 г. Американская диабетическая ассоциация запретила фотографирование слайдов на своем конгрессе [17]. Этот запрет был снят под давлением врачей [18]. Исследования показали, что большинство докладчиков довольны тем, что содержание их докладов распространяется другими врачами [19]. Тем не менее право ограничить это распространение остается как за докладчиками, так и за организаторами конференции [20, 21].

Качество постов

Риск искажения информации при ее распространении третьими лицами всегда присутствует [22]. Эта проблема решается разработкой правил и «этикета соцсетей» [1, 22–24], с которыми организаторы знакомят участников перед началом конференции.

Обсуждение постов экспертами помогает скорректировать искаженное изложение содержания доклада. Следует отличать умышленное искажение от неправильного восприятия, вызванного нечеткой презентацией со стороны самого докладчика. Если такое восприятие массовое, то соцсети помогут быстро его выявить и исправить путем коллективного обсуждения.

Таким образом, обсуждение содержания докладов в соцсетях помогает не только распространению новых знаний, но и совместному обучению и взаимодействию врачей [25]. В результате генерируется полезный, информативный и качественный материал, прошедший равноправную экспертизу (peer review) [26, 27].

ВЫВОДЫ

Врачи очень редко делятся в соцсетях фактами, представленными на российских научных медицинских конференциях. При этом пользователи соцсетей проявляют существенный интерес к этим записям и активно их обсуждают. Дальнейшее изучение данного феномена позволит оценить и эффективно использовать его образовательный потенциал.

Поступила / Received 28.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023
Принята в печать / Accepted 15.03.2023

Список литературы / References

1. Power B.J. How to use Twitter at a Scientific Conference. *mSphere*. 2022;7(3):e0012122. https://doi.org/10.1128/msphere.00121-22.
2. Katz M.S., Utengen A., Anderson P.F., Thompson M.A., Attai D.J., Johnston C., Dizon D.S. Disease-Specific Hashtags for Online Communication About Cancer Care. *JAMA Oncol*. 2016;2(3):392–394. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3960.
3. McGuckin D.G. Live tweeting: a tool for learning and reflection. *BMJ*. 2016;354:i3975. https://doi.org/10.1136/bmj.i3975.
4. Mihailidou A.S., McCall D., Hiremath S., Costello B., Tunuguntla A., Mihailidis H. Use of Social Media at Cardiovascular Congresses: Opportunities for Education and Dissemination. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(2):129–136. https://doi.org/10.2174/1573403X16666200206103328.

5. Velin L., Lartigue J.W., Johnson S.A., Zorigtbaatar A., Kanmounye U.S., Truche P., Joseph M.N. Conference equity in global health: a systematic review of factors impacting LMIC representation at global health conferences. *BMJ Glob Health*. 2021;6(1):e003455. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003455.
6. Cohen D., Allen T.C., Balci S., Cagle P.T., Teruya-Feldstein J., Fine S.W. et al. #InSituPathologists: how the #USCAP2015 meeting went viral on Twitter and founded the social media movement for the united states and Canadian academy of pathology. *Mod Pathol*. 2017;30:160–168. https://doi.org/10.1038/odpathol.2016.223.
7. Leary M., McGovern S., Dainty K.N., Doshi A.A., Blewer A.L., Kurz M.C. et al. Examining the Use of a Social Media Campaign to Increase Engagement for the American Heart Association 2017 Resuscitation Science Symposium. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008710. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008710.
8. Carroll C.L., Dangayach N.S., Khan R., Carlos W.G., Harwayne-Gidansky I., Grewal H.S. et al. Lessons Learned From Web- and Social Media-Based Educational Initiatives by Pulmonary, Critical Care, and Sleep Societies. *Chest*. 2019;155(4):671–679. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.12.009.
9. Carroll C.L., Kaul V., Dangayach N.S., Szakmany T., Winter G., Khateeb D. et al. Comparing the Digital Footprint of Pulmonary and Critical Care Conferences on Twitter. *ATS Sch*. 2021;2(3):432–441. https://doi.org/10.34197/ats-scholar.2021-0041OC.
10. Lavorgna L., Brigo F., Moccia M., Leocani L., Lanzillo R., Clerico M. et al. e-Health and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler*. 2018;24(13):1657–1664. https://doi.org/10.1177/1352458518799629.
11. Mishori R., Levy B., Donvan B. Twitter use at a family medicine conference: analyzing #STFM13. *Fam Med*. 2014;46:608–614. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25163039.
12. Attai D.J., Radford D.M., Cowher M.S. Tweeting the Meeting: Twitter Use at The American Society of Breast Surgeons Annual Meeting 2013–2016. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(10):3418–3422. https://doi.org/10.1245/s10434-016-5406-x.
13. Chaudhry A., Glodé L.M., Gillman M., Miller R.S. Trends in twitter use by physicians at the american society of clinical oncology annual meeting, 2010 and 2011. *J Oncol Pract*. 2012;8(3):173–178. https://doi.org/10.1200/JOP.2011.000483.
14. Carroll C.L., Szakmany T., Dangayach N.S., DePriest A., Duprey M.S., Kaul V. et al. Growth of the Digital Footprint of the Society of Critical Care Medicine Annual Congress: 2014–2020. *Crit Care Explor*. 2020;2(11):e0252. https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000252.
15. Søreide K., Mackenzie G., Polom K., Lorenzon L., Mohan H., Mayol J. Tweeting the meeting: Quantitative and qualitative twitter activity during the 38th ESSO conference. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(2):284–289. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.020.
16. Christiansen S.M., Oetting T.A., Herz N.L., Law J.C., O'Brien C.P., Patel P.S. et al. Twitter at the 2014 and 2015 Annual Meetings of the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1835–1837. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.012.
17. Mohammadi D. Conference organisers swimming against the tide of Twitter. *BMJ*. 2017;358:j3966. https://doi.org/10.1136/bmj.j3966.
18. Chapman S.J., Mayol J., Brady R.R. Twitter can enhance the medical conference experience. *BMJ*. 2016;354:i3973. https://doi.org/10.1136/bmj.i3973.
19. Razzano D., Ziemba Y.C., Booth A.L., Markwood P., Hanos C.T., Riddle N. Utilizing Social Media to Spread Knowledge: The Association of Pathology Chairs Experience at the 2018 Annual Meeting. *Acad Pathol*. 2020;7:2374289520901342. https://doi.org/10.1177/2374289520901342.
20. Groves T. Tweeting and rule breaking at conferences. *BMJ*. 2016;353:i3556. https://doi.org/10.1136/bmj.i3556.
21. Light D., Pawlak M., de Beaux A., Brady R.R. Is sharing speaker's slides from conference presentations on social media a breach of intellectual property or a delegate's right? Depends who you ask. *Int J Surg*. 2018;58:22–25. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.08.010.
22. Vukušić Rukavina T., Viskić J., Machala Poplašen L., Relić D., Marelić M., Jokic D., Sedak K. Dangers and Benefits of Social Media on E-Professionalism of Health Care Professionals: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2021;23(11):e25770. https://doi.org/10.2196/25770.
23. Ekins S., Perlstein E.O. Ten simple rules of live tweeting at scientific conferences. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(8):e1003789. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003789.
24. Grajales F.J. 3rd, Sheps S., Ho K., Novak-Lauscher H., Eysenbach G. Social media: a review and tutorial of applications in medicine and health care. *J Med Internet Res*. 2014;16(2):e13. https://doi.org/10.2196/jmir.2912.
25. Ziemba Y.C., Razzano D., Allen T.C., Booth A.L., Anderson S.R., Champeaux A. et al. Social Media Engagement at Academic Conferences: Report of the Association of Pathology Chairs 2018 and 2019 Annual Meeting Social Media Committee. *Acad Pathol*. 20207:2374289520934019. https://doi.org/10.1177/2374289520934019.
26. Parwani P., Choi A.D., Lopez-Mattei J., Raza S., Chen T., Narang A. et al. Understanding social media: Opportunities for cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):1089–1093. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.044.
27. Parwani P., Alasnag M., Mamas M.A. Social Media for Cardiovascular Medicine: Real Reflections from Virtual Medium. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(2):116–117. https://doi.org/10.2174/1573403X1702210311093359.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Алфимов А.Е.**
Написание текста – **Алфимов А.Е.**
Сбор и обработка материала – **Трофимова А.А., Матвиенко А.А., Кодалаева М.В.**
Обзор литературы – **Трофимова А.А., Матвиенко А.А., Кодалаева М.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexander E. Alfimov**
Text development – **Alexander E. Alfimov**
Collection and processing of material –**Anzhelika A. Trofimova, Arsenii A. Matvienko**, **Marina V. Kodalaeva**
Literature review –**Anzhelika A. Trofimova, Arsenii A. Matvienko**, **Marina V. Kodalaeva**

Информация об авторах:

Алфимов Александр Евгеньевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Институт цифровой медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; alex.alfimov@gmail.com

Трофимова Анжелика Алексеевна, студентка, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; anzhel-trofim@yandex.ru

Матвиенко Арсений Александрович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; scp.alpha9@gmail.com

Кодалаева Марина Владимировна, лаборант, кафедра анатомии и гистологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; marinacb66@mail.ru

Information about the authors

Alexander E. Alfimov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Digital Medicine Institution, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alex.alfimov@gmail.com

Anzhelika A. Trofimova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; anzhel-trofim@yandex.ru

Arsenii A. Matvienko, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; scp.alpha9@gmail.com

Marina V. Kodalaeva, Laboratory Assistant, Department of Human Anatomy and Histology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; marinacb66@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2022-008

Оригинальная статья / Original article

Хронический отечно-полипозный ларингит (болезнь Рейнке – Гайека) как причина охриплости. Персонифицированный подход к хирургическому лечению

Б.З. Абдуллаев✉, boxich1985@mail.ru, **И.И. Нажмудинов, Х.Ш. Давудов, Т.И. Гаращенко, И.Г. Гусейнов, М.Ю. Хоранова**

Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

Резюме

Введение. Хронический отечно-полипозный ларингит, или отек Рейнке – Гайека, составляет 5,5% от всех доброкачественных заболеваний голосовых складок. Хирургическое лечение болезни Рейнке – Гайека заключается в удалении избытков слизистой оболочки либо в срывании полоски слизистой щипцами с голосовой складки – «стриппинг». Принципом хирургии гортани является сохранение структур голосовой складки, получение гибкой вибрации мышечно-мембранозной части и слизистой оболочки голосовой складки.

Цель. Изучить возможность повышения эффективности лечения больных с отеком Рейнке – Гайека путем разработки щадящих методов хирургического лечения с использованием углекислого лазера и выработать критерии выбора в зависимости от типа отека по классификации H. Yonekawa.

Материалы и методы. Пролечено 80 пациентов с болезнью Рейнке – Гайека, 59 женщин и 21 мужчина, от 29 до 77 лет, разделенных на две подгруппы и контрольную группу. Предоперационное обследование включало эндоскопический осмотр, ларингостробоскопию. Определяли тип по классификации H. Yonekawa. При II типе, подгруппа 1 – аспирационная методика, n = 30. При III типе, подгруппа 2 – М-образная методика, n = 30. Контрольная группа: в нее входят пациенты с II и III типом отека, резекционная методика, n = 20.

Результаты. Пациентам в предоперационном периоде проводилось анкетирование опросником SF-36 Health Status Survey, индекс тяжести дисфонии (DSI), а также время максимальной фонации. Осматривали через 1 и 6 мес. после операции. Отмечается прирост показателей, увеличение времени максимальной фонации, увеличение баллов SF-36.

Выводы. Применение данной методики позволило существенно ускорить восстановление голоса, сократить время нахождения в стационаре, минимально повреждая структуру слизистой оболочки голосовых складок.

Ключевые слова: отек Рейнке, CO2-лазер, SF-36 Health Status Survey, DSI, время максимальной фонации

Для цитирования: Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Давудов Х.Ш., Гаращенко Т.И., Гусейнов И.Г., Хоранова М.Ю. Хронический отечно-полипозный ларингит (болезнь Рейнке – Гайека) как причина охриплости. Персонифицированный подход к хирургическому лечению. *Медицинский совет.* 2023;17(4):169–176. https://doi.org/10.21518/ms2022-008.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic edematous-polypous laryngitis (Reinke – Gayek disease) as a cause of hoarseness. Personalized approach to the surgical treatment

Bashir Z. Abdullaev✉, boxich1985@mail.ru, **Ibragim I. Nazhmudinov, Khasan Sh. Davudov, Tatiana I. Garashchenko, Ismail G. Guseynov, Marina Y. Khoranova**

The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Introduction. Chronic edematous-polypous laryngitis, Reinke – Gayek's edema accounts for 5.5% of all benign diseases of the vocal folds. Surgical treatment of Reinke – Gayek disease consists in removing excess mucosa, or "stripping" – tearing off a strip of mucosa with forceps from the vocal fold. The principle of laryngeal surgery is to preserve the structures of the vocal fold, to obtain flexible vibration of the muscular-membranous part and the mucous membrane of the vocal fold.

Purpose. Improving the effectiveness of the treatment of patients with Reinke – Hayek edema by developing sparing methods of surgical treatment using a carbon dioxide laser. To develop criteria for choosing a method of sparing surgical treatment of Reinke – Hayek edema using a carbon dioxide laser, depending on the type of edema according to the Yonekawa classification.

Materials and methods. 80 patients with Reinke – Gayek's disease, 59 women and 21 men, from 29 to 77 years old, divided into two subgroups, and a control group were treated. Preoperative examination included endoscopic examination, laryngostroboscopy. The type was determined according to the H. Yonekawa classification. In type II, subgroup 1 – aspiration technique, n = 30. In type III,

© Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Давудов Х.Ш., Гаращенко Т.И., Гусейнов И.Г., Хоранова М.Ю., 2022

subgroup 2 – M-shaped technique, n = 30. Control group, it includes patients with type II and III edema, resection technique, n = 20.
Results. Patients in the preoperative period were surveyed with the SF-36 Health Status Survey questionnaire, the dysphonia severity index (DSI), as well as the time of maximum phonation. In the postoperative period, they were examined, 1 month after the operation and 6 months after the operation. There is an increase in indicators, an increase in the time of maximum phonation, an increase in SF-36 scores.
Conclusion. The use of this technique made it possible to significantly accelerate the recovery of the voice, reduce the time spent in the hospital, minimally damaging the structure of the mucous membrane of the vocal folds.

Keywords: edema Reinke, CO2 laser, SF-36 Health Status Survey, DSI, maximum phonation time

For citation: Abdullaev B.Z., Nazhmudinov I.I., Davudov K.S., Garashchenko T.I., Guseynov I.G., Khoranova M.Y. Chronic edematous-polypous laryngitis (Reinke – Gayek disease) as a cause of hoarseness. Personalized approach to the surgical treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):169–176. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-008.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический отечно-полипозный ларингит (болезнь Рейнке – Гайека, хронический отек Рейнке, отек Рейнке, полиповидный хордит) обусловлен анатомическими особенностями пространства Рейнке и патогенезом развития данной патологии. Болезнь Рейнке – Гайека характеризуется появлением стойкого субэпителиального отека, развивающегося постепенно как неспецифическая реакция голосовых складок на воздействие различных вредных факторов (курение, голосовые нагрузки). Заболевание впервые было описано Фридрихом Рейнке в 1897 г., проявлением патологического процесса является образование подэпителиальных щелевидных пространств, накапливающих богатую протеином жидкость. Пространство Рейнке резко ограничено жесткой фиброзной тканью в передней комиссуре, вдоль голосового отростка черпаловидного хряща и книзу от свободного края голосовой складки. Верхняя часть пространства не имеет столь жесткой ограниченности и часто варьирует при отеке, она может достигать половины верхней поверхности голосовой складки, распространяться до дна гортанного желудочка и иногда включать нижнюю поверхность вестибулярной складки. Таким образом, распространенность отека Рейнке определяется индивидуально обусловленным развитием одноименного субэпителиального пространства [1–4].

В основе заболевания лежит нарушение местного водного обмена и лимфооттока, вследствие чего повышается риск рецидива заболевания при хирургическом лечении, также необходимо придерживаться максимально щадящего подхода к структурам гортани для снижения риска таких грозных осложнений, как рубцовая деформация голосовых складок, что нередко возникает при повреждении эпителия, возникающем при декортикации голосовых складок в области комиссуры с обеих сторон.

При сравнительном гистологическом исследовании препаратов гортани курильщиков с некурящими приводятся следующие отличительные признаки: 1) более толстый эпителий благодаря усиленной кератинизации и гиперплазии его; 2) большая степень круглоклеточной инфильтрации; 3) несколько больший отек собственного слоя слизистой оболочки; 4) выраженная метаплазия вестибулярных складок и подскладочного эпителия слизистой оболочки нижнего отдела гортани. В результате длительного действия перечисленных (вредных) факторов нарушается трофика тканей, изменяется их реактивность, развивается дистрофический процесс [5–8].

В 1988 г. H. Yonekawa предложил классификацию отека Рейнке в зависимости от ларингоскопических изменений голосовых складок, выделяя при этом три типа. Первый тип характеризуется начальными изменениями голосовых складок и не требует хирургического лечения, положительный результат удается достигнуть консервативным лечением, а также занятиями с фонопедами. Второй и третий типы поддаются только хирургическому лечению [9].

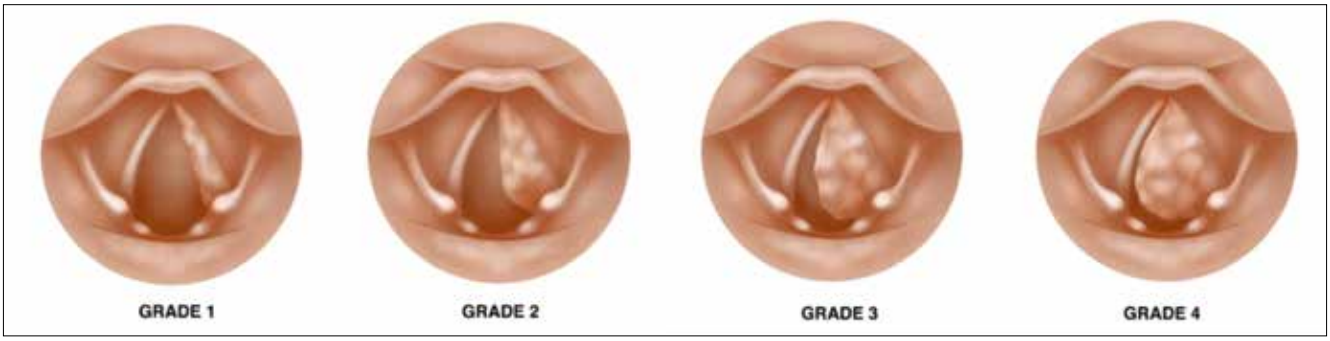
M. Tan предложена классификация отека Рейнке в зависимости от степени обструкции полиповидными разрастаниями голосовой щели: 1-я степень характеризуется перекрытием до 25% площади голосовой щели, при 2-й степени площадь перекрытия от 25 до 50%, при 3-й степени площадь перекрытия голосовой щели составляет от 50 до 75%, при 4-й степени площадь составляет более 75% (*рис. 1*) [10].

Ведущим симптомом заболевания является осиплость, доходящая до полной афонии. По данным отечественных авторов, болезнь Рейнке – Гайека составляет 5,5% от всех доброкачественных заболеваний голосовых складок, по данным зарубежных авторов – от 1,8 до 3,5% от всех заболеваний гортани [11, 12]. Данное заболевание чаще встречается у длительно курящих лиц, а также лиц голосовой профессии.

Пролиферация соединительной ткани, особенно при продолжительном течении заболевания, делает процесс необратимым. В таком случае помогает только хирургическое лечение. В ранней стадии положительный эффект дают фонопедия и устранение раздражающих факторов [13–15].

Основным методом лечения болезни Рейнке – Гайека является хирургическое, заключающееся в удалении избытков слизистой оболочки, либо «стриппинг» – срывание полоски слизистой щипцами с голосовой складки. Однако такие физиологические концепции голосовой

● ***Рисунок 1.*** Степень обструкции в зависимости от площади перекрытия голосовой щели
● ***Figure 1.*** Severity of obstruction depending on the area of glottic obstruction



функции, как теория волн слизистой оболочки, требуют новой хирургической техники. Принципиальным является сохранение волнообразного скольжения, вибрации слизистой оболочки и подслизистого слоя над относительно неподвижной голосовой мышцей.

Актуальность поиска новых способов хирургического лечения хронического отечно-полипозного ларингита, или болезни Рейнке – Гайека, в фонохирургии обусловлена высоким риском травматизации слизистой оболочки голосовых складок при существующих сегодня методах хирургического лечения. Несмотря на достижения современной медицины, болезнь Рейнке – Гайека остается рецидивирующим заболеванием. Если причиной возникновения отека служит вредное воздействия табачного дыма сигарет, то отказ от курения позволяет добиться стойкой ремиссии. Возникновение болезни Рейнке – Гайека может приводить к инвалидизации лиц рече-голосовой профессии [16, 17].

Одним из важных принципов фонохирургии является максимальное сохранение структур голосовой складки с целью восстановления гибкой вибрации мышечно-мембранозной части и слизистой оболочки голосовой складки. В идеале доброкачественные эпителиальные новообразования должны быть иссечены в плоскости между базальной мембраной и поверхностной собственной пластиной [18–23].

В 2010 г. был предложен метод удаления полиповидно-измененной слизистой оболочки голосовых складок при помощи гортанного электрода холодноплазменного аппарата Coblator II при прямой опорной ларингоскопии под контролем операционного микроскопа с зеленым светофильтром [24]. Предложенная методика приводит лишь к незначительному снижению периода постоперационной реабилитации, но сохраняет все недостатки классических методов лечения болезни Рейнке – Гайека [25–31].

Поиск наименее травматичных методов хирургического лечения болезни Рейнке – Гайека с применением возможностей современной медицины явился побудительным моментом для проведения нашего исследования.

Целью нашей работы является повышение эффективности лечения больных с хроническим отечно-полипозным ларингитом путем разработки щадящих методов хирургического лечения с использованием углекислого лазера. *Задачи*. Разработать критерии выбора метода щадящего хирургического лечения хронического отечно-полипозного ларингита с использованием углекислого лазера, в зависимости от типа отека по классификации H. Yonekawa [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2021 г. в условиях НМИЦО ФМБА было пролечено 80 пациентов с болезнью Рейнке – Гайека, из них 59 женщин и 21 мужчина (*табл. 1*). Возраст больных варьировал от 29 до 77 лет. Пациенты были распределены на исследуемую группу, которая была разделена две подгруппы, и контрольную группу. При II типе проводился разрез слизистой оболочки, аспирация студенистого вещества из пространства Рейнке и укладка слизистой оболочки, подгруппа 1 – аспирационная методика, n = 30 (*рис. 2A, B*). При III типе производится формирование М-образного лоскута с удалением студенистого вещества для закрытия дефекта, подгруппа 2 – М-образная методика отека Рейнке, n = 30 (*рис. 3A, B*). Контрольная группа, в нее входят пациенты с II и III типом отека по классификации H. Yonekawa, удаление излишков полипозной слизистой оболочки с использованием холодного инструментария, резекционная методика, n = 20.

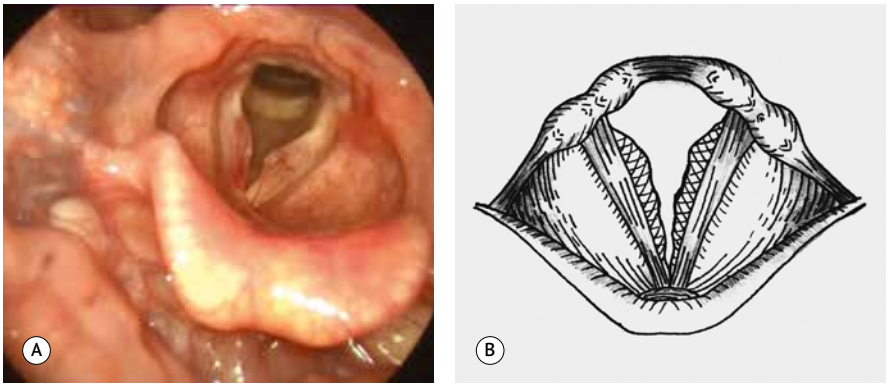
Всем пациентам проведены общеклинические методы обследования, ларингоскопия, ларингостробоскопия. Данные о качестве голоса собраны при помощи опросника SF-36 (SF-36 Health Status Survey), индекса тяжести дисфонии (DSI), времени максимальной фонации до и после операции. При ларингоскопии оценивались состояние слизистой оболочки, степень гипертрофии слизистой оболочки голосовых складок, степень смыкания при фонации. В послеоперационном периоде назначили курс фонопедических занятий.

Для оценки качества жизни нами использовался опросник качества жизни SF-36, или SF-36 Health Status Survey,

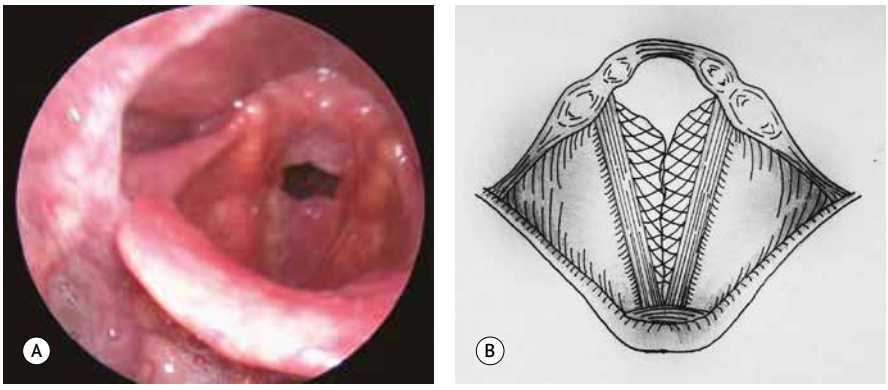
● ***Таблица 1.*** Характеристика больных
● ***Table 1.*** Characteristics of the patients

пол	год						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Мужчины	2	1	2	6	3	2	5
Женщины	4	10	11	10	9	5	10
Итого	6	11	13	16	12	7	15

● ***Рисунок 2.*** II тип отека по классификации H. Yonekawa [9]
● ***Figure 2.*** Type II edema according to the H. Yonekawa classification [9]



● ***Рисунок 3.*** III тип отека по классификации H. Yonekawa [9]
● ***Figure 3.*** Figure 2. Type III edema according to the H. Yonekawa classification [9]



принадлежащий к неспецифическим опросникам, используемым для определения качества жизни. Он очень популярен как в США, так и в странах Европы для определения качества жизни. Опросник SF-36 был одобрен для общей популяции США, а также для репрезентативных выборок.

В восемь шкал опросника сгруппированы 36 пунктов: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Результаты представляются в виде оценок в баллах по восьми шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни [32].

МЕТОДИКА ОПЕРАЦИИ ПРИ 2-М ТИПЕ ПО КЛАССИФИКАЦИИ H. YONEKAWA

Операции выполнялись под комбинированным эндотрахеальным наркозом в условиях прямой опорной микроларингоскопии. Для интубации трахеи использовали армированные трубки, диаметр трубки подбирался анестезиологом индивидуально. Выполняется классическая оротрахеальная интубация. Для проведения прямой ларингоскопии использовался ларингеальный клинок из набора "O. Kleinsasser" фирмы Karl Storz (Германия). После выведения голосовой щели, визуализации новообразования и фиксации клинка устанавливали микроскоп фирмы Carl Zeiss "OPMI VARIO 700" (Германия) с подключенным углекислым лазером фирмы Lumenis "UltraPulse" (Израиль) при помощи адаптера "Acublade", фокусное расстояние 400 мм, далее операция продолжалась под 5-кратным увеличением. Перед началом хирургического вмешательства в подскладковый отдел гортани укладывали стерильную марлевую салфетку, смоченную 0,9%-ным раствором натрия хлорида, предохраняя интубационную трубку и окружающие структуры гортани от повреждений. Применение опорной микроларингоскопии позволяет визуализировать голосовые складки в полном объеме (*рис. 4*).

Микрощипцами производится тракция в медиальную сторону слизистой оболочки голосовой складки для определения края собственно голосовой складки (*рис. 5*).

Затем углекислым лазером мощностью 3–5 Вт в суперимпульсном режиме производится разрез слизистой оболочки по верхней поверхности вдоль медиального края голосовой складки на всем протяжении складки. После чего при помощи аспиратора удаляется студенистое вещество из пространства Рейнке. Далее края разреза сопоставляются (*рис. 6*). Затем такая же манипуляция производится последовательно с другой стороны.

Операция завершается выполнением гемостаза путем прижатия ватника с раствором адреналина, а также аппликацией 10%-ного раствора лидокаина для подавления кашлевого рефлекса. Постоперационный период протекает без потери голоса (*рис. 7*).

МЕТОДИКА ОПЕРАЦИИ ПРИ 3-М ТИПЕ ПО КЛАССИФИКАЦИИ H. YONEKAWA

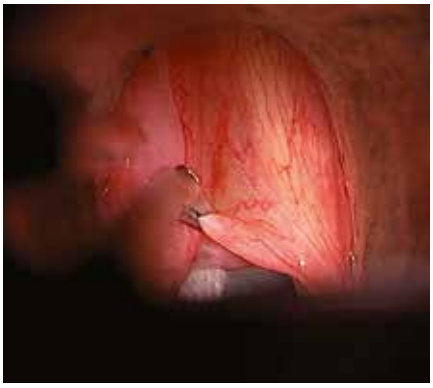
Под общим комбинированным эндотрахеальным наркозом с оротрахеальной интубацией устанавливается подвесной ларингоскоп с опорой по вышеописанной методике.

Микрощипчиками к центру оттягивается свободный край слизистой оболочки голосовой складки для определения избытка слизистой и края собственно голосовой складки.

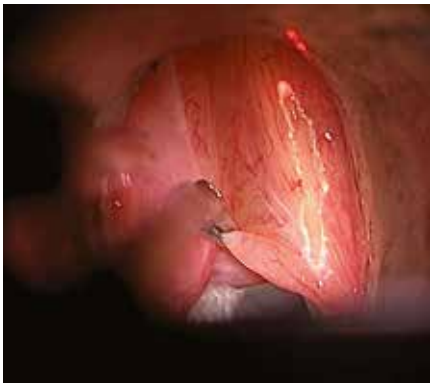
Затем CO2-лазером фирмы Lumenis "UltraPulse" (Израиль) с адаптером "Acublade" мощностью 3–5 Вт в суперимпульсном режиме производится формирование М-образного микролоскута, при его моделировании удаляются избытки слизистой оболочки, при помощи аспиратора удаляется студенистое вещество. Далее сформированный микролоскут укладывается на голосовую

● ***Рисунок 4.*** Болезнь Рейнке – Гайека (опорная микроларингоскопия)
● ***Figure 4.*** Reinkae-Gayek disease (suspension microlaryngoscopy)

● ***Рисунок 5.*** Натяжение слизистой оболочки голосовой складки гортанными микрощипцами
● ***Figure 5.*** Placing tension on the vocal fold mucosa using micro laryngeal forceps

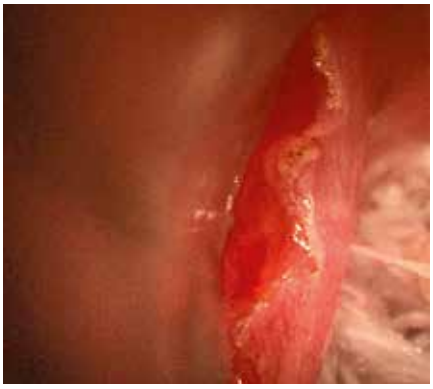


● ***Рисунок 6.*** Продольный разрез слизистой оболочки голосовой складки CO2-лазером
● ***Figure 6.*** Longitudinal CO2 laser incision in the vocal fold mucosa



● ***Рисунок 7.*** Ларингоскопическая картина через сутки после операции
● ***Figure 7.*** Laryngoscopic view a day after surgery

● ***Рисунок 8.*** Формирование М-образного микролоскута
● ***Figure 8.*** Creation of an "M" shaped microflap



● ***Рисунок 9.*** Ларингоскопическая картина через 2 сут. после операции
● ***Figure 9.*** Laryngoscopic view 2 days after surgery

складку для закрытия дефекта – так формируется М-образный лоскут (*рис. 8*).

Затем такая же манипуляция производится с другой стороны.

Постоперационный период протекает без потери голоса (*рис. 9*).

МЕТОДИКА УДАЛЕНИЯ ИЗЛИШКОВ ПОЛИПОЗНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХОЛОДНОГО ИНСТРУМЕНТАРИЯ, РЕЗЕКЦИОННАЯ МЕТОДИКА

Операции выполнялись под комбинированным эндотрахеальным наркозом в условиях прямой опорной микроларингоскопии. Для интубации трахеи использовали армированные трубки, диаметр трубки подбирался анестезиологом индивидуально. Выполняется классическая оротрахеальная интубация. Для проведения прямой ларингоскопии использовался ларингеальный клинок из набора "O. Kleinsasser" фирмы Karl Storz. После выведения голосовой щели, визуализации новообразования и фиксации клинка устанавливали микроскоп фирмы Carl Zeiss "OPMI VARIO 700". Гортанными микрощипцами оттягивается, медиализируется свободный край голосовой складки, затем гортанными микроножницами производится отсечение излишков полипозно измененной слизистой оболочки голосовой складки. Затем такая же манипуляция производится последовательно с другой стороны. Операция завершается выполнением гемостаза путем прижатия ватника с раствором адреналина, а также аппликацией 10%-ного раствора лидокаина для подавления кашлевого рефлекса.

Пациенты находились в стационаре 3–5 дней после оперативного вмешательства. В контрольной группе сроки нахождения в стационаре увеличились до 6–8 дней. Ежедневно проводились ингаляции с раствором антисептика и кортикостероидами. Амбулаторно назначался курс фонопедических занятий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение способа хирургического лечения болезни Рейнке – Гайека CO2-лазером позволило существенно сократить срок пребывания больного в стационаре до 5–7 койко-дней, а также сроки временной нетрудоспособности с 18 (при традиционном хирургическом

лечении данной патологии) до 10 дней. Значительно сокращаются сроки послеоперационной реабилитации.

При ларингоскопии определяется практически полное смыкание голосовых складок при фонации. При видеоларингостробоскопии амплитуда колебательных движений увеличилась, появилась вибрационная волна.

Согласно данным опросника качества жизни SF-36, сравнивая результаты подгрупп 1 и 2 с контрольной, мы видим улучшение качества жизни, количество баллов увеличивается, в то время как в контрольной группе не наблюдается существенных сдвигов даже спустя 6 мес. (*табл. 2, 3*).

Сравнивая время максимальной фонации подгрупп 1 и 2 с контрольной группой, мы видим в послеоперационном периоде увеличение в среднем на 4 с через 1 мес. после операции и на 9 с через 6 мес. соответственно, в то же время в контрольной группе нет положительной динамики (*табл. 4*).

С помощью индекса тяжести дисфонии (DSI) все голоса можно разделить на 6 групп в соответствии со степенью нарушения. Все пациенты попадали во 2-ю группу, характеризующуюся умеренной дисфонией. В ближайшем послеоперационном периоде мы наблюдаем, что пациенты из подгрупп 1 и 2 показывают улучшение DSI. В отдаленном послеоперационном периоде пациенты из подгрупп 1 и 2 показывают результаты DSI, соответствующие норме (*табл. 5*).

Осложнений в послеоперационном периоде, таких как одышка и стридорозное дыхание, не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

Разработанные критерии выбора метода хирургического лечения болезни Рейнке – Гайека CO2-лазером в зависимости от типа отека по классификации H. Yonekawa позволяют персонифицированно подойти к выбору

● ***Таблица 2.*** Сравнение результатов опросника SF-36 подгруппы 1 и контрольной группы
● ***Table 2.*** Comparison of the SF-36 questionnaire results between subgroup 1 and the control group

Опросник SF-36	Визит Т0		Визит Т1		Визит Т2		p
	подгруппа 1 – щадящая методика	контрольная группа – резекционная методика	подгруппа 1 – щадящая методика	контрольная группа – резекционная методика	подгруппа 1 – щадящая методика	контрольная группа – резекционная методика	
Physical Health – PH	51,1 (48,4–53,3)	50,5 (50,2–52,3)	56,7 (54,2–59,6)	49,8 (49,1–52)	64,1 (62,0–65,9)	50,4 (50,1–52,4)	<0,01
Mental Health – MH	42,5 (40,3–44,7)	41,0 (40,3–41,3)	48,6 (45,4–50,2)	40,1 (39,8–40,8)	58,1 (54,1–62,7)	41,0 (40,2–41,2)	<0,01

● ***Таблица 3.*** Сравнение результатов опросника SF-36 подгруппы 2 и контрольной группы
● ***Table 3.*** Comparison of the SF-36 questionnaire results between subgroup 2 and the control group

Опросник SF-36	Визит Т0		Визит Т1		Визит Т2		p
	подгруппа 2 – М-образная методика	контрольная группа – резекционная методика	подгруппа 2 – М-образная методика	контрольная группа – резекционная методика	подгруппа 2 – М-образная методика	контрольная группа – резекционная методика	
Physical Health – PH	50,2 (47,6–53,1)	50,5 (50,2–52,3)	53,0 (49,4–54,2)	49,8 (49,1–52)	59,1 (57,5–61,0)	50,4 (50,1–52,4)	<0,01
Mental Health – MH	44,0 (41,9–45,7)	41,0 (40,3–41,3)	49,4 (47,2–51,2)	40,1 (39,8–40,8)	56,5 (55,3–59,9)	41,0 (40,2–41,2)	<0,01

● ***Таблица 4.*** Сравнение результатов времени максимальной фонации подгрупп 1 и 2 с контрольной группой
● ***Table 4.*** Comparison of the results of maximum phonation time between subgroup 1 and 2, and the control group

	Визит Т0			Визит Т1			Визит Т2		
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Контрольная группа	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Контрольная группа	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Контрольная группа
ВМФ, с	5,5	5	5	7	8,5	4,7	15	14,5	6,4

Примечание. p < 0,01.

● ***Таблица 5.*** Сравнение результатов DSI подгрупп 1 и 2 с контрольной группой
● ***Table 5.*** Comparison of the DSI results between subgroup 1 and 2, and the control group

	Визит Т0			Визит Т1			Визит Т2		
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Контрольная группа	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Контрольная группа	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Контрольная группа
DSI, баллы	1,4	1,3	1,3	8,5	3,6	2,2	14,7	14,3	3,1

Примечание. p < 0,01.

тактики лечения, при II типе отека – щадящая методика, при III типе отека – методика М-образного лоскута, что дает возможность максимально сохранить структуру слизистой оболочки голосовых складок, снизить ее травматизацию при хирургическом вмешательстве и уменьшить сроки регенерации в послеоперационном периоде, что в свою очередь ведет к сокращению сроков реабилитации голосовой функции, реабилитации и госпитализации пациентов после хирургического вмешательства на голосовых складках. Данные методики позволяют снизить сроки нетрудоспособности данной категории больных.

Поступила / Received 10.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2022
Принята в печать / Accepted 09.11.2022

Список литературы / References

1. Kambic V., Gale N., Radsel Z. Anatomical markers of Reinke's space and the etiopathogenesis of Reinke edema. *Laryngorhinootologie*. 1989;68(4):231–235. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2662985.
2. Ремакль М., Эккель Х.З. (ред.). *Хирургия гортани и трахеи*. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 105 с. Remacle M., Eckel H.E. (eds.). *Surgery of Larynx and Trachea*. Springer Berlin, Heidelberg; 2010. 308 p. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79136-2.
3. Steiner W., Fagan J. Transoral laser microsurgery (TLM) of cancer & other pathology of the upper aerodigestive tract. In: Fagan J. (ed.). *The Open Access Atlas of Otolaryngology, Head & Neck Operative Surgery*. University of Cape Town; 2017. https://doi.org/10.15641/0-7992-2534-1.
4. Nerurkar N., Narkar N., Joshi A., Kalel K., Bradoo R. Vocal outcomes following subepithelial infiltration technique in microflap surgery: a review of 30 cases. *J Laryngol Otol*. 2007;121(8):768–771. https://doi.org/10.1017/S002221510700744X.
5. Raluca T., Melin T. Reinke's Edema. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):627–635. https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.006.
6. Arroyo H.H., Neri L., Fussuma C.Y., Imamura R. Diode Laser for Laryngeal Surgery: a Systematic. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(02):172–179. https://doi.org/10.1055/s-0036-1579741.
7. Hatayama H., Kato J., Inoue A., Akashi G., Hirai Y. Comparison of violet diode laser with CO2-laser in surgical performance of soft tissues. *Proc. SPIE*. 2007;2007:64250E. https://doi.org/10.1117/12.699475.
8. Strong M.S., Jako G.J. Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO2-laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1972;81(6):791–798. https://doi.org/10.1177/000348947208100606.
9. Yonekawa H. A clinical study of Reinke's edema. *Auris Nasus Larynx*. 1988;15(1):57–78. https://doi.org/10.1016/s0385-8146(88)80010-5.
10. Tan M., Bryson P.C., Pitts C., Woo P., Benninger M.S. Clinical grading of Reinke's edema. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2310–2313. https://doi.org/10.1002/lary.26647.
11. Свистушкин В.М., Ракунова Е.Б., Старостина С.В. Хирургическое лечение хронического полипозно- отечного ларингита Рейнке – Гайека с применением высокоэнергетических методов (аналитический обзор и собственный опыт). *Медицинский совет*. 2018;(8):90–93. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-90-93.
Svistushkin V.M., Rakunova E.B., Starostina S.V. High energy techniques in surgical treatment of reinke's edema (data analyses and our experience). *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(8):90–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-90-93.
12. Kleinsasser O. *Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie. Technik und Typische Befunde Stuttgart*. New York; 1968. 180 p.
13. Vincentiis M., Ralli M., Cialente F., Greco A. Reinke's edema: a proposal for a classification based on morphological characteristics. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2279–2283. https://doi.org/10.1007/s00405-020-05934-8.
14. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Арзамасов С.Г., Панасов С.А. Лазеры в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(6):62–66. https://doi.org/10.17116/otorino20168162-66.
Kryukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Arzamasov S.G., Panasov S.A. The application of lasers in otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(6):62–66. https://doi.org/10.17116/otorino20168162-66.
15. Hermens J.M., Bennett M.J., Hirshman C.A. Anesthesia for laser surgery. *Anesth Analg*. 1983;62(2):218–229. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6338757.
16. Wang Z., Devaiah A.K., Feng L., Dasai U., Shapira G., Weisberg O. et al. Fiber-guided CO2 laser surgery in an animal model. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(5):646–650. https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.646.
17. Crockett D.M., Reynolds B.N. Laryngeal laser surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 1990;23(1):49–66. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2179824.
18. Eckel H.E., Remacle M. Instrumentation for endolaryngeal surgery. *The materials of the 6th European congress of oto-rhino-laryngology, head and neck surgery*. Vienna, Austria; 2007, pp. 11.
19. Нажмудинов И.И., Серебрякова И.Ю., Магомедова К.М. Применение современных технологий в лечении предраковых заболеваний гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(5):45–48. https://doi.org/10.17116/otorino20188305145.
Nazhmudinov I.I., Serebryakova I.Yu., Magomedova K.M. Application of modern technologies in the treatment of precancerous diseases of the larynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(5):45–48. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino20188305145.
20. Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Дайхес Н.А. Применение современных технологий в лечении болезни Рейнке – Гайека. *Астана медицина-лык журналы*. 2016;87(1):193–197. Режим доступа: https://www.amu.kz/science_and_research_clinic/science/scientific_publications_ao_mua/astanalyk_medicine_journals/%D0%90%D0%9C%D0%96%201_2016.pdf.
Abdullaev B.Z., Nazhmudinov I.I., Daikhes N.A. Application of modern technologies in the treatment of Reinke – Gayek disease. *Astana Medical Journal*. 2016;87(1):193–197. (In Russ.) Available at: https://www.amu.kz/science_and_research_clinic/science/scientific_publications_ao_mua/astanalyk_medicine_journals/%D0%90%D0%9C%D0%96%201_2016.pdf.
21. Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Дайхес Н.А. Применение CO2-лазера при лечении болезни Рейнке – Гайека. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2016;1(18):62–64. Режим доступа: http://vestnikdgma.ru/sites/default/files/1_vestnik_1_18_.pdf.
Abdullaev B.Z., Nazhmudinov I.I., Daikhes N.A. The use of CO 2 laser in the treatment of Reinke – Gayek disease. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2016;1(18):62–64. (In Russ.) Available at: http://vestnikdgma.ru/sites/default/files/1_vestnik_1_18_.pdf.
22. Haug M.H., Møller P., Olofsson J. Laser surgery in otorhinolaryngology: a 10-year experience. *J Otolaryngol*. 1993;22(1):42–45. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445703.
23. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Улупов М.Ю., Шумилова Н.А., Портнов Г.В. Выбор параметров лазерного воздействия в хирургии ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(4):14–18. https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18.
Karpishchenko S.A., Ryabova M.A., Ulupov M.Yu., Shumilova N.A., Portnov G.V. The choice of parameters for the laser application in ENT surgery. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(4):14–18. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18.
24. Ракунова Е.Б. Современные возможности лечения пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(1):68–72. https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18.
Rakunova E.B. The modern possibilities for the treatment of the patients presenting with benign and tumour-like diseases of the larynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(1):68–72. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18.
25. Yan Y., Olszewski A.E., Hoffman R.M., Ford C.N., Dailey H.S., Jiang S.H. Use of lasers in laryngeal surgery. *J Voice*. 2010;24(1):102–109. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.09.006.
26. Zeitels S.M., Burns J.A. laser applications in laryngology: past, present, future. *Otolaryngol Clin N Am*. 2006;39(1):159–172.https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.10.001.
27. Hörmann K., Baker-Schreyer A., Keilmann A., Biermann G. Functional results after CO2 laser surgery compared with conventional phonosurgery. *J Laryngol Otol*. 1999;113(2):140–144. https://doi.org/10.1017/s0022215100143397.
28. Geyer M., Ledda G., Tan N., Brennan P., Puxeddu R. Carbon dioxide laser-assisted phonosurgery for benign glottic lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;267(1):87–93. https://doi.org/10.1007/s00405-009-1031-7.
29. Hantzakos A., Remacle M., Dikkers F.G., Degols H., Delos M., Friedrich G. et al. Exudative lesions of Reinke's space: a terminology proposal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;266(6):869–878. https://doi.org/10.1007/s00405-008-0863-x.
30. Dejonckere P., Bradley P., Clemente P., Cornut G., Crevier-Buchman L., Friedrich G. et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(2):77–82. https://doi.org/10.1007/s004050000299.
31. Martins R., Santana M., Tavares E. Vocal Cysts: Clinical, Endoscopic, and Surgical Aspects. *J Voice*. 2011;25(1):107–110. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2009.06.008.
32. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *SF-36 Health Survey: Manual and interpretation guide*. Boston, Mass.: Health institute, New Engl Med Center; 1993. Available at: https://www.researchgate.net/publication/247503121_SF36_Health_Survey_Manual_and_Interpretation_Guide.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И.**
Написание текста – **Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И.**
Сбор и обработка материала – **Абдуллаев Б.З., Гусейнов И.Г., Хоранова М.Ю.**
Редактирование – **Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Гаращенко Т.И., Давудов Х.Ш.**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Абдуллаев Б.З., Нажмудинов И.И., Давудов Х.Ш., Гаращенко Т.И.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Bashir Z. Abdullaev, Ibragim I. Nazhmudinov**
Text development – **Bashir Z. Abdullaev, Ibragim I. Nazhmudinov**
Collection and processing of material – **Bashir Z. Abdullaev, Ismail G. Guseynov, Marina Y. Khoranova**
Editing – **Bashir Z. Abdullaev, Ibragim I. Nazhmudinov, Tatiana I. Garashchenko, Khasan S. Davudov**
Approval of the final version of the article – **Bashir Z. Abdullaev, Ibragim I. Nazhmudinov, Khasan S. Davudov, Tatiana I. Garashchenko**

Информация об авторах:

Абдуллаев Башир Зиявутдинович, младший научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; https://orcid.org/0000-0003-3390-8288; boxich1985@mail.ru

Нажмудинов Ибрагим Исмаилович, д.м.н., руководитель научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; https://orcid.org/0000-0002-4302-5203

Давудов Хасан Шахманович, д.м.н., профессор, первый заместитель директора, заслуженный врач РФ, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; https://orcid.org/0000-0002-2887-0652

Гаращенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; https://orcid.org/0000-0002-5024-6135

Гусейнов Исмаил Гасанович, к.м.н., младший научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; ismail1982@mail.ru

Хоранова Марина Юрьевна, младший научный сотрудник научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; https://orcid.org/0000-0002-4549-9074; marina17.03@mail.ru

Information about the authors:

Bashir Z. Abdullaev, Junior Researcher at the Clinical Department of Upper Respiratory Pathology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3390-8288; boxich1985@mail.ru

Ibragim I. Nazhmudinov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Pathology of the Upper Respiratory Tract, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4302-5203

Khasan Sh. Davudov, Dr. Sci. (Med.), Professor, First Deputy Director, Honored Doctor of the Russian Federation, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2887-0652

Tatiana I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5024-6135

Ismail G. Guseynov, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Clinical Department of Upper Respiratory Pathology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; ismail1982@mail.ru

Marina Y. Khoranova, Junior Researcher at the Clinical Department of Upper Respiratory Pathology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4549-9074; marina17.03@mail.ru