

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 20

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



П У Л Ь М О Н О Л О Г И Я

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

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

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

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 31 октября 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

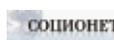
Периодичность: 23 выпуска в год

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:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.03.2023
№4	«Пульмонология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.03.2023
№5	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2023
№6	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2023
№9	«Эндокринология» <i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	31.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2023
№13	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	31.08.2023
№15	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2023
№16	«Кардиология» <i>гл. ред. вып. Явлов Игорь Семенович</i>	30.09.2023
№17	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	31.10.2023
№20	«Пульмонология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2023



Founder and publisher:
REMIUM 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.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П15802

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

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 "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on October 31, 2023.

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

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023



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*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белушова 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кудзенбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Куршунин О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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*)

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

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

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

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

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

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

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*)

Салунов 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*)

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

Семилгазов 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 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*)

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*)

Шляhto 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 терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of 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. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

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

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

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

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

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

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

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

A.A. Vizev, 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. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

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

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

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), 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., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

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

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*)

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

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

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

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

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

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*)

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

Содержание

Хронические заболевания легких

Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н. Клиническая эффективность тройной комбинации будесонида/гликопиррония бромида/формотерола в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	10
Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П., Быкова Г.А., Смоленская О.Г., Штанова А.А., Степина Д.А. Прямое сравнительное исследование эффективности мепозизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой	18
Визель А.А., Визель И.Ю. Комбинированная терапия бронхообструктивной патологии: два решения одной проблемы	28
Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Вакцинация как инструмент влияния на течение хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом	36
Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В. Опыт применения омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой	45
Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Салухов В.В., Волошин Н.И. Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии	52
Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В., Штанова А.А., Степина Д.А. Омализумаб: четверть века в борьбе с Т2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей	68
Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Обухова Н.Е., Брынза К.А., Нуралиева Г.С., Неклюдова Г.В., Авдеева А.И., Авдеев С.Н. Роль пикового инспираторного потока в подборе ингаляционной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	84

Туберкулез

Кондакова М.Н., Ковалева Р.Г., Тярсова К.Г., Елькин А.В., Хорькова С.М. Бедаквилин в послеоперационном периоде комплексной терапии туберкулеза	91
Татаринцева М.П., Батищева Т.Л., Демидков И.Н., Ароян А.Р., Милецкий А.В. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с применением ингаляционной терапии таурактантом	100
Павлова М.В., Лушина О.В., Анисимова А.И., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Отдаленные результаты лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких	106

Муковисцидоз

Лямин А.В., Золотов М.О., Кондратенко О.В., Максимова Е.А., Исмагуллин Д.Д., Бочкарева П.В. Распространенность резистентных к антимикробным препаратам штаммов <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , выделенных от пациентов с муковисцидозом	114
Шакирова Г.Р., Гизатуллина Э.Д. Характеристика пациентов старше 18 лет с муковисцидозом в Республике Татарстан	122

Рациональная фармакотерапия

Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Нуралиева Г.С., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Шмидт А.Е., Суворова О.А., Атаман К.С., Куркиева Ф.Т., Горюшков А.В., Хачатуров М.В., Авдеев И.С., Ярошецкий А.И. Ингаляционный оксид азота: известные и новые показания	128
Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Костенко Е.В., Коркмазов А.М. Острый бронхит: место, роль и эффективность фитотерапии	138
Лазарева Н.Б., Реброва Е.В. Преимущества быстрорастворимых форм антибиотиков в лечении инфекций нижних дыхательных путей	149
Лapidус Н.И. Место мукоактивной терапии в лечении острого бронхита	156

COVID-19

Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Визель Л.А. Характеристика пациентов с саркоидозом, обратившихся к пульмонологу в период пандемии COVID-19	164
Фан Д.В., Неклюдова Г.В., Берикханов З.Г.-М., Авдеев С.Н. Гипоксемия без одышки при COVID-19	172
Лошкова Е.В., Ребриенко М.В., Дорошенко И.В., Люлька Т.С., Будкин А.В., Рафикова Ю.С., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Солнышко А.Л., Голикова Е.В. Трудности диагностики осложнений COVID-19: описание клинического случая	180
Санькова М.В., Меситская Д.Ф., Андреев Д.А., Саньков А.В. Возможные перспективы применения фитоадаптогенов в постковидном периоде	190

Диссертант

Солодовник А.В., Коркмазов А.М., Хлестова А.А., Устимова М.А. Немедикаментозные технологии в комплексной терапии хронического аденоидита	200
---	-----

Content

Chronic pulmonary diseases

- Trushenko N.V., Lavginova B.B., Nuralieva G.S., Avdeev S.N.
Clinical efficacy of a triple combination of budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. 10
- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Kovtun O.P., Bykova G.A., Smolenskaya O.G., Shtanova A.A., Stepina D.A.
Direct comparative study of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma 18
- Vizel A.A., Vizel I.Yu.
Combined therapy of broncho-obstructive pathology: two solutions to one problem. 28
- Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N.
Vaccination as a tool for influencing the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with diabetes mellitus 36
- Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Shulzhenko L.V.
Experience of using omalizumab in patients with severe bronchial asthma. 45
- Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Salukhov V.V., Voloshin N.I.
Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology. 52
- Naumova V.V., Beltyukov E.K., Kiseleva D.V., Shtanova A.A., Stepina D.A.
Omalizumab: a quarter of a century in the fight against T2-inflammatory diseases of upper and lower respiratory tract 68
- Trushenko N.V., Lavginova B.B., Obukhova N.E., Brynza K.A., Nuralieva G.S., Nekludova G.V., Avdeeva A.I., Avdeev S.N.
The role of peak inspiratory flow in the selection of inhalation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 84

Tuberculosis

- Kondakova M.N., Kovaleva R.G., Tyarasova K.G., Elkin A.V., Khorkova S.M.
Bedaquiline in the postoperative period of complex therapy of tuberculosis. 91
- Tatarintseva M.P., Batishcheva T.L., Demidkov I.N., Aroyan A.R., Miletskiy A.V.
Complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis using inhaled tauractant therapy 100
- Pavlova M.V., Lushina O.V., Anisimova A.I., Archakova L.I., Yablonskiy P.K.
Long-term results of treatment of patients with newly detected pulmonary tuberculosis. 106

Cystic fibrosis

- Lyamin A.V., Zolotov M.O., Kondratenko O.V., Maksimova E.A., Ismatullin D.D., Bochkareva P.V.
Prevalence of antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis. 114
- Shakirova G.R., Gizatullina E.D.
Characteristics of CF patients over 18 years of age in the Republic of Tatarstan. 122

Rational pharmacotherapy

- Avdeev S.N., Tsareva N.A., Nekludova G.V., Nuralieva G.S., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Shmidt A.E., Suvorova O.A., Ataman K.S., Kurkueva F.T., Goroshkov A.V., Khachaturov M.V., Avdeev I.S., Yaroshetskiy A.I.
Inhaled nitric oxide: well-known and new therapeutic indications. 128
- Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Kostenko E.V., Korkmazov A.M.
Acute bronchitis: place, role and effectiveness of phytotherapy 138
- Lazareva N.B., Rebrova E.V.
Advantages of instant forms of antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections. 149
- Lapidus N.I.
Role of mucoactive therapy in the treatment of acute bronchitis. 156

COVID-19

- Vizel A.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vizel L.A.
Characteristics of patients with sarcoidosis who referred to a pulmonologist during the COVID-19 pandemic 164
- Fan D.V., Nekludova G.V., Berikhanov Z.G.-M., Avdeev S.N.
Hypoxemia without dyspnea in COVID-19 172
- Loshkova E.V., Rebrienko M.V., Doroshenko I.V., Lyulka T.S., Budkin A.V., Rafikova Yu.S., Kondratyeva E.I., Khavkin A.I., Odinaeva N.D., Solnyshko A.L., Golikova E.V.
Difficulties in diagnosing complications of COVID-19: description of a clinical case 180
- Sankova M.V., Mesitskaya D.F., Andreev D.A., Sankov A.V.
Possible perspectives for using phytoadaptogens in post-COVID period. 190

Dissertant

- Solodovnik A.V., Korkmazov A.M., Khlestova A.A., Ustimova M.A.
Non-drug technologies in the complex therapy of chronic adenoiditis 200

Клиническая эффективность тройной комбинации будесонида/гликопиррония бромида/формотерола в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Н.В. Трушенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Б.Б. Лавгинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

Г.С. Нуралиева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>, galia32@yandex.ru

С.Н. Авдеев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2

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

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, обусловленное хроническим воспалением в ответ на воздействие вредных частиц и газов. Обострения ХОБЛ приводят к прогрессированию симптомов, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности, поэтому снижение этих рисков является основной задачей лечения пациентов с ХОБЛ. В основе терапии ХОБЛ лежит назначение длительнодействующих бронходилататоров, а у ряда пациентов патогенетически обоснованным и эффективным является использование противовоспалительных препаратов – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). ИГКС используются при ХОБЛ в сочетании с длительнодействующими бета2-агонистами (ДДБА) или в составе тройной терапии – ИГКС/ДДБА/ДДАХ. Назначение тройной терапии зависит от анамнеза обострений, выраженности симптомов ХОБЛ, уровня эозинофилии периферической крови, риска инфекционных осложнений, а также наличия сопутствующего диагноза бронхиальной астмы. Тройная терапия обладает преимуществом в отношении улучшения показателей легочной функции, симптомов болезни и снижения частоты обострений, а также более значимого снижения летальности по сравнению с другими вариантами ингаляционной терапии у больных ХОБЛ; показано существенное преимущество данной терапии у пациентов с эозинофильной ХОБЛ. На текущий момент для лечения ХОБЛ в нашей стране доступны три комбинированных ингаляционных препарата, содержащих ИГКС/ДДБА/ДДАХ. В настоящем обзоре приведены основные сведения по клинической эффективности и профилю безопасности одного из них – будесонида/гликопиррония бромида/формотерола (БУД/ГЛИ/ФОРМ) у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофилия, комбинированные ингаляционные средства, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительнодействующие бета2-агонисты, длительнодействующие антагонисты мускариновых рецепторов

Для цитирования: Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Нуралиева ГС, Авдеев СН. Клиническая эффективность тройной комбинации будесонида/гликопиррония бромида/формотерола в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2023;17(20):10–17. <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of a triple combination of budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Natalia V. Trushenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

Galiya S. Nuralieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>, galia32@yandex.ru

Sergey N. Avdeev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic condition characterized by persistent airflow limitation, caused by chronic inflammation in response to exposure to inhaled damaging particles or gases. Exacerbations of COPD lead to the progression of symptoms, worsening lung function, reduced physical tolerance, and, as a result, contribute to an increase mortality. Therefore, the prevention of exacerbations is a primary objective in the management of COPD. The foundation of COPD therapy involves prescribing long-acting bronchodilators, and for some patients, the use of anti-inflammatory agents, such as inhaled corticosteroids (ICS). ICS are used in combination with long-acting beta2-agonists (LABA) or as part of triple therapy (ICS/LABA/LAMA). The choice of triple therapy depends on the patient's exacerbation history, severity of symptom, level of peripheral blood eosinophilia, risk of infectious complications, and the presence of a concomitant diagnosis of bronchial asthma. Triple therapy offers advantages in terms of improving lung function, disease symptoms, reducing exacerbation frequency, and significantly decreasing mortality compared to other inhaled therapy options for COPD. A significant advantage of this therapy has been shown in patients with eosinophilic COPD. Currently, three combined inhalation medications containing ICS/LABA/LAMA are available for COPD treatment in our country. This review provides basic information on the clinical efficacy and safety profile of one of them, budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol, in patients with various COPD phenotypes.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, combination inhaler, inhaled corticosteroids, long-acting beta-agonists, long-acting anticholinergics

For citation: Trushenko NV, Lavginova BB, Nuralieva GS, Avdeev SN. Clinical efficacy of a triple combination of budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.

ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях. У ряда пациентов, особенно при обострении, может наблюдаться увеличение числа эозинофилов¹.

На сегодняшний день при ХОБЛ отечественные и международные эксперты поддерживают назначение ингаляционных препаратов с противовоспалительным действием – ИГКС в составе двойных (ИГКС/ДДБА) или тройных комбинаций (ИГКС/ДДБА/ДДАХ), но по определенным показаниям² [1].

В настоящее время эксперты РРО рекомендуют непрерывное наблюдение за пациентами с ХОБЛ для своевременного принятия решения о назначении, отмене ИГКС в зависимости от частоты и тяжести обострений, эозинофилии крови, выраженности симптомов, риска нежелательных явлений (рис. 1) [2].

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

² Ibid..

В рекомендациях GOLD подчеркивается, что тройная терапия обладает преимуществом в отношении улучшения показателей легочной функции, симптомов болезни и снижения частоты обострений, а также имеет более значимое снижение летальности по сравнению с другими вариантами ингаляционной терапии у больных ХОБЛ³.

На сегодняшний день в качестве показаний для назначения тройной терапии эксперты рассматривают [2]:

- ≥ 1 среднетяжелое (или тяжелое) обострение за предшествующие 12 мес., по поводу которого назначалась антибактериальная и/или терапия системными ГКС;
- выраженная клиническая симптоматика, несмотря на регулярную терапию ДДБА/ДДАХ (пробное назначение сроком на 3 мес.);
- эозинофилия крови ≥ 300 кл/мкл вне зависимости от анамнеза обострений;
- сопутствующий диагноз «БА».

Эксперты также подчеркивают преимущество использования ДДАХ/ДДБА/ИГКС в одном ингаляторе перед использованием нескольких устройств доставки в отношении улучшения статуса здоровья⁴. Использование фиксированных комбинаций позволяет улучшить приверженность пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к улучшению эффективности терапии [3].

³ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

⁴ Ibid.

● **Рисунок 1.** Российское респираторное общество. Экспертный консенсус

● **Figure 1.** The Russian Respiratory Society. Expert consensus

Любое из:

- Обострения (как минимум **одно** при котором потребовалось применение сГКС/АБТ за последние 12 мес.)
- Выраженные **симптомы**, несмотря на прием ДДБА/ДДАХП
- Эозинофилия крови **> 300 кл/мкл**
- Сочетание с **БА** (в этом случае иГКС в дальнейшем не должны отменяться)

Эскалация

Деэскалация

+ иГКС

- иГКС

- Эозинофилия крови **<300 кл/мкл**
- **и одно из:**
- отсутствие улучшения симптоматики через 3 мес. (при назначении по поводу выраженных симптомов на фоне ДДБА/ДДАХП)
- **НЯ иГКС** (повторные пневмонии, микобактериозы и др.)

Кроме того, существует и патофизиологическое обоснование синергии ДДБА, ДДАХ и ИГКС: ИГКС препятствуют развитию резистентности рецепторов к ДДБА, а ДДБА и ДДАХ, в свою очередь, облегчают проникновение ИГКС в дистальные отделы дыхательных путей; показано также дополнительное антиредеформирующее действие на эпителий и гладкую мускулатуру дыхательных путей [2, 4].

На текущий момент для лечения ХОБЛ в нашей стране доступны три комбинированных ингаляционных препарата, содержащих ИГКС/ДДБА/ДДАХ, – БУД/ГЛИ/ФОРМ, беклометазона дипропионат/ГЛИ/ФОРМ и вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуруат. В настоящем обзоре приведены основные сведения по клинической эффективности БУД/ГЛИ/ФОРМ у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ и его профилю безопасности.

ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Ключевое значение в обосновании использования тройной терапии у пациентов с ХОБЛ сыграло мультицентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование 3-й фазы KRONOS, охватившее 215 центров из четырех стран ($n = 1902$). Критериями включения в указанное исследование было наличие у пациента подтвержденной ХОБЛ с выраженными симптомами (САТ ≥ 10 баллов) на протяжении не менее 6 нед., несмотря на проводимую терапию ДДБА/ДДАХ. Важно отметить, что наличие в анамнезе обострений не было критерием отбора пациентов в данное исследование (у 74% пациентов, вошедших в исследование, не было ни одного обострения за прошедший год), а сопутствующий диагноз «БА» был критерием невключения.

Спустя 24 нед. от начала терапии у пациентов с ХОБЛ, получавших БУД/ГЛИ/ФОРМ, был выявлен более значимый прирост ОФВ₁, чем у пациентов, получавших двойные

комбинации (22 мл (95% ДИ 4–39), $p = 0,0139$, по сравнению с ГЛИ/ФОРМ, и 74 мл (95% ДИ 52–95), $p < 0,0001$, по сравнению с БУД/ФОРМ) (рис. 2). При этом достоверно большее влияние на ОФВ₁ тройная комбинация оказывала у пациентов с эозинофилией более 250 кл/мкл [5].

По результатам исследования KRONOS терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ приводила к достоверному уменьшению одышки и улучшению функционального статуса пациентов согласно вопроснику TDI по сравнению с БУД/ФОРМ в ДПИ, однако различий по данному показателю с терапией ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ в ДАИ получено не было. В то же время при оценке динамики клинических симптомов по шкале RS-total score и качества жизни по вопроснику SGRQ было подтверждено преимущество тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ по сравнению с терапией ГЛИ/ФОРМ [5].

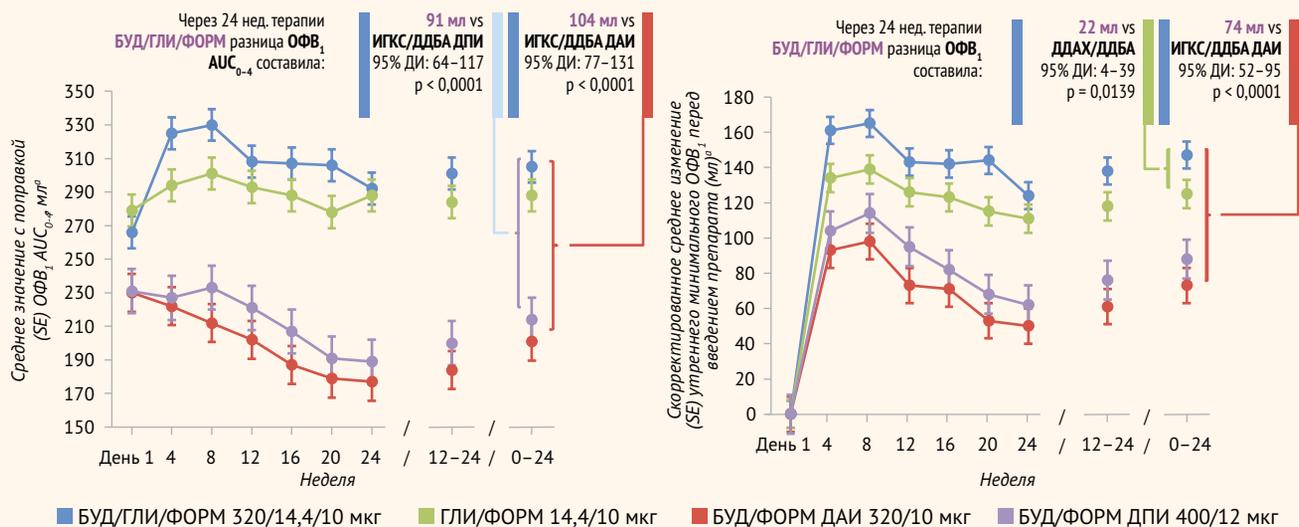
Результаты исследования KRONOS подтвердили также преимущество тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ (в дозировке по будесониду 320 и 160 мг дважды в день) в отношении качества жизни у пациентов с ХОБЛ по вопроснику SGRQ по сравнению с двойными комбинациями ($p \leq 0,0017$). Наибольшее улучшение качества жизни было зафиксировано в группе пациентов, получавших БУД/ГЛИ/ФОРМ: -6,5 балла по SGRQ на 24-й нед. терапии, которое сохранялось и на 52-й нед. лечения: -6,4 балла [5].

Кроме того, терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ в различных дозировках по будесониду продемонстрировала более значимый эффект на симптоматику ХОБЛ (одышку по шкале TDI) по сравнению с комбинациями ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ ($p \leq 0,0005$). При этом преимущество БУД/ГЛИ/ФОРМ в отношении данного показателя сохранялось и на 52-й нед. терапии ($p \leq 0,0008$) [5].

При использовании другого инструмента для оценки симптомов ХОБЛ – Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS™: COPD) также были получены достоверные

● **Рисунок 2.** Улучшение ОФВ₁ при применении комбинации будесонид / гликопирроний / формотерол [5]

● **Figure 2.** Improvement in FEV₁ values with budesonide/glycopyrronium / formoterol combination [5]



Примечание: все препараты применяли 2 р/сут. *Выборка mITT. БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист, vs – по сравнению с, ИТТ – все рандомизированные пациенты, mITT – modified intent-to-treat – модифицированная выборка ИТТ, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, AUC – area under the curve – площадь под кривой.

отличия в пользу тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ по сравнению с ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ ($p < 0,0001$) [5].

Клиническая эффективность комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ была подтверждена и в исследовании ETHOS, в которое вошли 8 509 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ с выраженными симптомами заболевания (CAT ≥ 10 баллов) и наличием обострений за предыдущие 12 мес. (≥ 2 обострений средней тяжести или ≥ 1 тяжелого обострения), несмотря на проводимую терапию двойными комбинациями [6]. Согласно полученным результатам в группе пациентов, принимавших БУД/ГЛИ/ФОРМ (320/18/9,6 мг дважды в день), достоверно снижалась частота дополнительного использования КДБД по потребности: -1,2 ингаляции в день спустя 24 нед. и -1,1 ингаляции в день спустя 52 нед. терапии. Уменьшение потребности в препаратах неотложной помощи в этой группе было достоверно меньше, чем в группе ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ (для всех $p \leq 0,0127$) [6].

В ходе исследования Y. Ishiura et al. было показано, что емкость вдоха после применения тройной терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ была достоверно выше, чем на фоне использования БУД/ФОРМ ($p < 0,02$), что подтверждает значимое влияние указанной тройной комбинации на гиперинфляцию легких [7].

ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ОБОСТРЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ

В клинических руководствах подчеркивается, что обострения являются неотъемлемой частью ХОБЛ и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз заболевания. При этом основной ожидаемый эффект от назначения ИГКС пациентам с ХОБЛ является снижение риска обострений [1]. Согласно рекомендациям GOLD тройная терапия показана пациентам с ХОБЛ с анамнезом ≥ 2 среднетяжелых обострений и/или ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 мес.⁵

⁵ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

В рамках исследования KRONOS было показано, что на фоне терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ частота среднетяжелых и тяжелых обострений в год была достоверно меньше, чем при использовании ГЛИ/ФОРМ (0,46 vs 0,95, $p < 0,0001$), но достоверно не отличалась от группы терапии БУД/ФОРМ (0,56 vs 0,55, $p = 0,2792$). При оценке продолжительности периода до развития первого среднетяжелого/тяжелого обострения ХОБЛ было показано, что риск развития обострений был достоверно меньше в группе БУД/ГЛИ/ФОРМ по сравнению с группой ГЛИ/ФОРМ (ОШ 0,593, $p = 0,0001$) и группой БУД/ФОРМ (ОШ 0,747, $p = 0,0281$) (рис. 3).

При дополнительном анализе с учетом эозинофилии крови было показано, что достоверные различия между группой БУД/ГЛИ/ФОРМ и ГЛИ/ФОРМ определялись у пациентов с уровнем эозинофилии более 75–100 кл/мкл [5].

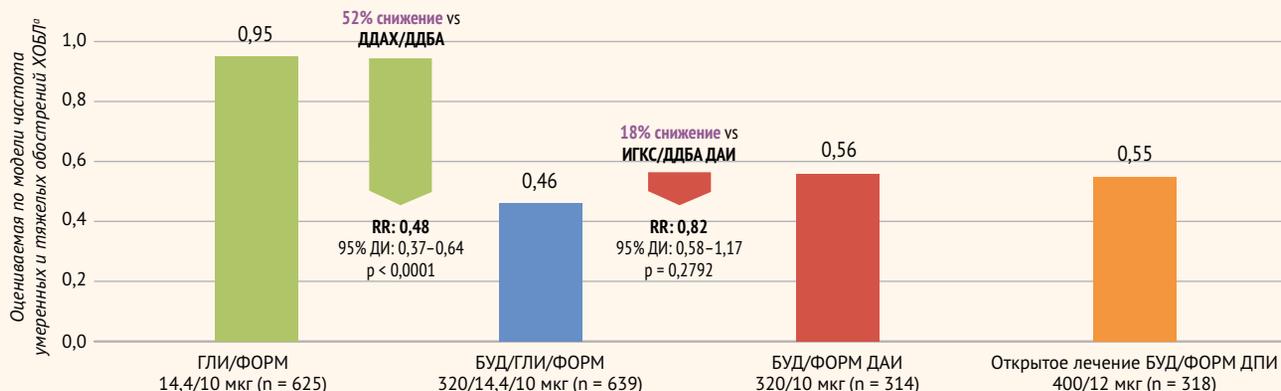
Согласно данным K.F. Rabe et al., частота обострений ХОБЛ при использовании БУД/ГЛИ/ФОРМ была достоверно ниже, причем как при использовании дозы 320 мг будесонида (ОШ 0,76 (95% ДИ 0,69–0,83), $p < 0,001$, по сравнению с ГЛИ/ФОРМ, и 0,87 (95% ДИ 0,79 – 0,95), $p = 0,003$, по сравнению с БУД/ФОРМ), так и при использовании 160 мг будесонида (ОШ 0,75 (95% ДИ 0,69–0,83), $p < 0,001$, по сравнению с ГЛИ/ФОРМ, и 0,86 (95% ДИ 0,79–0,95), $p = 0,002$, по сравнению с БУД/ФОРМ) (рис. 4) [8].

Важно отметить, что БУД/ГЛИ/ФОРМ оказывает значимое влияние на частоту обострений и другие клинические симптомы. Качество жизни пациентов с ХОБЛ не зависело от того, принимал ли до назначения данной терапии пациент ИГКС или нет [9].

По данным F.J. Martinez et al., риск летального исхода от любых причин при использовании БУД/ГЛИ/ФОРМ был на 49% ниже, чем в группе ГЛИ/ФОРМ (ОШ 0,54 95% ДИ (0,34–0,87)), и на 28% ниже, чем в группе БУД/ФОРМ (ОШ 0,78 95% ДИ (0,47–1,3)) [6]. Важно отметить, что при использовании БУД/ГЛИ/ФОРМ с меньшей дозой будесонида (160 мг дважды в день) при сравнении с двойными комбинациями отличий получено не было (рис. 5) [10].

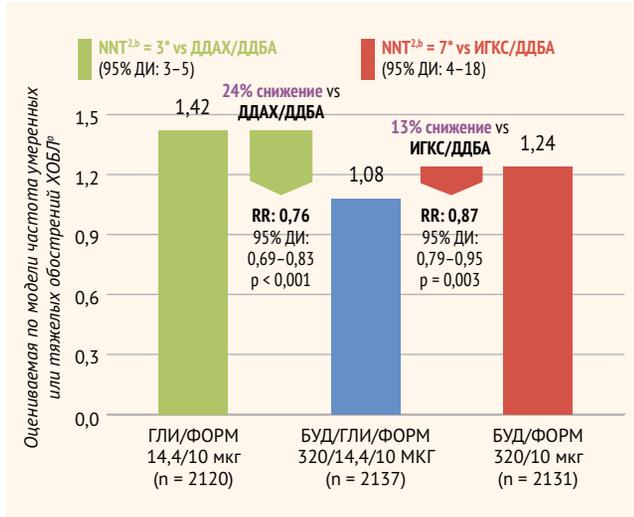
● **Рисунок 3.** Снижение частоты умеренных и тяжелых обострений: терапия будесонид / гликопирроний / формотерол vs длительнодействующий антихолинергик / длительнодействующий β_2 -агонист [5]

● **Figure 3.** Reduction in the frequency of moderate and severe exacerbations: budesonide / glycopyrronium / formoterol therapy vs long-acting anticholinergic / long-acting β_2 -agonist [5]



Примечание: все препараты применяли 2 р/сут. *Выборка mITT; *Время – первое умеренное или тяжелое обострение ХОБЛ являлось конечной точкой. БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист, vs – по сравнению с, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT – modified intent-to-treat – модифицированная выборка ITT, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, HR – hazard ratio – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

- **Рисунок 4.** Снижение частоты обострений при терапии будесонид / гликопирроний / формотерол по сравнению с двухкомпонентной терапией [8]
- **Figure 4.** Reduction in exacerbation frequency with budesonide / glycopyrronium / formoterol vs dual therapy [8]



Примечание: все препараты применяли 2 р/сут. ^aВыборка mITT; ^b Соответствует числу пациентов, которые должны получить в течение 1 года терапию БУД/ГЛИ/ФОРМ для предотвращения 1 дополнительного умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ vs двухкомпонентная терапия. БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, vs – по сравнению с, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT – modified intent-to-treat – модифицированная выборка ITT, RR – rate ratio – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, NNT – number needed to treat – число пациентов, которых необходимо лечить для выявления преимущества исследуемой терапии.

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

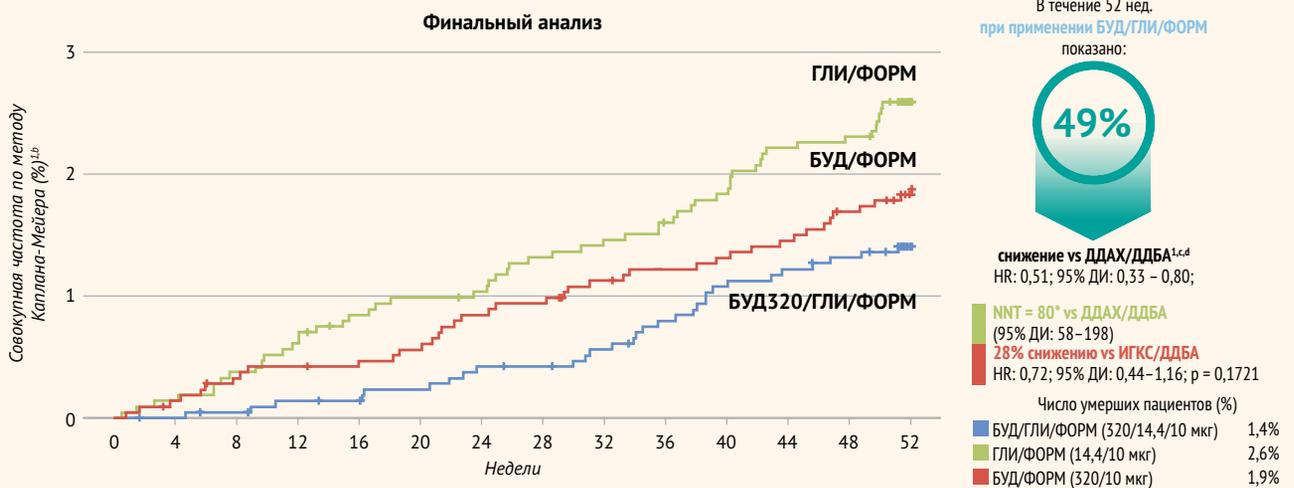
Ряд исследований свидетельствует о довольно высокой распространенности эозинофилии при ХОБЛ: 17–21% при пороге 300 кл/мкл [11, 12]. При ретроспективном анализе медицинских карт электронной базы данных Великобритании за период 12 мес. у 70% больных ХОБЛ было зафиксировано по меньшей мере однократное повышение уровня эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл/мкл [13].

При этом целый ряд исследований свидетельствует о том, что эозинофилия является маркером эффективности терапии ГКС и при ХОБЛ [14–17].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ХОБЛ, порогом, определяющим чувствительность к ИГКС, является содержание эозинофилов периферической крови 100 кл/мкл. При значениях эозинофилии крови в пределах 100–300 кл/мкл назначение ИГКС возможно, а при содержании эозинофилов свыше 300 кл/мкл – рекомендовано [1]. Кроме того, при наличии у пациентов сопутствующей бронхиальной астмы включение ИГКС в схему лечения ХОБЛ является обязательным⁶. При этом определять содержание эозинофилов в крови необходимо в период ремиссии заболевания, т. к. на фоне обострения ХОБЛ возможны колебания числа эозинофилов в периферической крови и снижение под воздействием системных ГКС [18].

⁶ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

- **Рисунок 5.** Снижение риска смертности при терапии будесонид / гликопирроний / формотерол vs длительнодействующий антихолинергик / длительнодействующий β₂-агонист (адапт. из [10])
- **Figure 5.** Reduction in mortality risk with budesonide / glycopyrronium/formoterol vs long-acting anticholinergic / long-acting β₂-agonist (adapted from [10])



Число пациентов в группе риска	Недели														
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	
БУД/ГЛИ/ФОРМ (320/14,4/10 мкг)	2137	2136	2134	2131	2130	2127	2123	2122	2118	2112	2106	2103	2100	2075	
ГЛИ/ФОРМ (14,4/10 мкг)	2120	2117	2112	2106	2100	2097	2095	2089	2086	2082	2077	2069	2067	2045	
БУД/ФОРМ (320/10 мкг)	2131	2127	2122	2120	2118	2116	2110	2108	2102	2099	2097	2094	2088	2075	

Примечание: все препараты применяли 2 р/сут. ^aP – значение для данной конечной точки считается значением без поправок, т. к. результаты по частоте тяжелых обострений находятся выше в иерархии оценки; ^b Выборка ITT; ^c Показаны результаты с включением данных по 354 пациентам, у кого не было данных о витальном статусе на момент завершения исследования; ^d Включает явления во время лечения и без лечения. БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ДИ – доверительный интервал, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT (modified intent-to-treat) – модифицированная выборка ITT, HR – hazard ratio – отношение рисков, NNT – number needed to treat – число пациентов, которых необходимо лечить для выявления преимущества исследуемой терапии.

Post-hoc-анализ результатов исследования ETNOS подтвердил большую эффективность БУД/ГЛИ/ФОРМ среди пациентов с эозинофилией. Так, при уровне эозинофилов ≥ 300 кл/мкл частота обострений на фоне данной терапии снижалась на 57%, а при числе эозинофилов от 100 до 300 клеток/мкл – на 22%. Кроме того, в группе пациентов с эозинофилией ≥ 300 кл/мкл отмечалось более значимое уменьшение клинических симптомов, уменьшение потребности в КДБД и улучшение качества жизни на фоне БУД/ГЛИ/ФОРМ, хотя преимущества сохранялись и в группе с числом эозинофилов более 100, но менее 300 кл/мкл (рис. 6) [19].

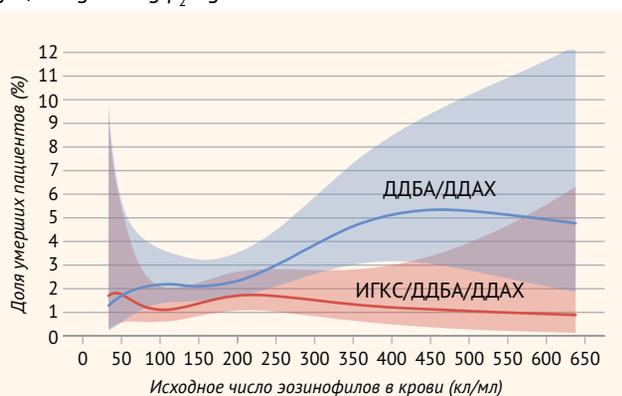
В post-hoc-анализе другого исследования – KRONOS было показано, что среди пациентов с числом эозинофилов менее 300 кл/мкл и отрицательным бронходилатационным тестом по спирометрии БУД/ГЛИ/ФОРМ оказывал достоверно большее воздействие на $ОФВ_1$, чем БУД/ФОРМ (69 мл (95% ДИ 39–99), $p < 0,0001$), но при сравнении с ГЛИ/ФОРМ достоверных отличий не было выявлено. Не менее важным результатом было и то, что среди этой выборки пациентов терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ достоверно снижала риск обострений по сравнению с терапией ГЛИ/ФОРМ (ОШ 0,53 (95% ДИ 0,37–0,76), $p = 0,0005$) [20].

Однако, например, в работе K.F. Rabe et al. комбинация БУД/ГЛИ/ФОРМ достоверно снижала частоту обострений по сравнению с комбинациями ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ независимо от уровня эозинофилов (более или менее 150 кл/мкл) [8].

Перекрест БА-ХОБЛ рассматривают как один из фенотипов ХОБЛ, который характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и при этом сочетает в себе черты как БА, так и ХОБЛ (эозинофилия, положительный ответ на пробу с сальбутамолом при спирометрии). По некоторым данным доля таких пациентов достигает до 21,8–55% среди всех больных ХОБЛ [21, 22].

● **Рисунок 6.** Снижение смертности у пациентов с ХОБЛ и эозинофилией при использовании: ингаляционный глюкокортикостероид / длительнодействующий антихолинергик / длительнодействующий β_2 -агонист vs длительнодействующий антихолинергик / длительнодействующий β_2 -агонист [10]

● **Figure 6.** Reduction of mortality in patients with COPD and eosinophilia with inhaled corticosteroid / long-acting anticholinergic / long-acting β_2 -agonist vs long-acting anticholinergic / long-acting β_2 -agonist



ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист.

Пациенты с перекрестом БА-ХОБЛ отличаются более низким качеством жизни, более быстрым прогрессированием, частыми обострениями, чем пациенты отдельно с БА или ХОБЛ [23].

В крупном многоцентровом исследовании, охватившем 303 пациента с перекрестом БА-ХОБЛ, было показано, что тройная терапия оказывает достоверно больший эффект на показатели функции дыхания ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ), чем ИГКС/ДДБА ($p < 0,001$), хотя значимых различий по влиянию на частоту обострений выявлено не было [24].

РИСК ПНЕВМОНИИ

При использовании ДДАХ/ДДБА/ИГКС есть ограничения, связанные с возможными нежелательными эффектами ИГКС, в первую очередь увеличением частоты развития пневмонии, поэтому при появлении возможности эскалации требуется тщательная оценка соотношения «риск/польза» [1, 8, 25, 26].

В то же время при принятии решения необходимо учитывать, что обострения ХОБЛ являются гораздо более частыми событиями (около 40%) в жизни пациентов, чем пневмонии (2–7%) [27]. Среднетяжелые и тяжелые обострения способствуют прогрессированию ХОБЛ, при этом увеличивается риск последующих обострений, при которых снижается легочная функция и ухудшается качество жизни, а также повышается риск летального исхода [28].

При этом хорошо известно, что каждое последующее обострение, как правило, тяжелее предыдущего, а риск летального исхода после каждого тяжелого обострения ХОБЛ крайне высок [29].

В работе K.F. Rabe et al. заболеваемость пневмонией в группе пациентов с ХОБЛ, получавших комбинацию БУД/ГЛИ/ФОРМ или БУД/ФОРМ, составила 3,5–4,5% (41,3–57,8 случаев на 1 000 пациентов в год) по сравнению с 2,3% (28,8 случаев на 1 000 пациентов в год) на фоне использования ГЛИ/ФОРМ ($p < 0,05$). В то же время достоверных отличий по другим системным побочным эффектам ГКС (сахарный диабет, перелом костей, побочные явления со стороны глаз) между группой пациентов, получавших комбинацию с ИГКС и ГЛИ/ФОРМ, получено не было [8].

По данным KRONOS, частота развития пневмонии на фоне тройной терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ составила 2% (12 из 639 пациентов) и достоверно не отличалась от частоты пневмоний на фоне терапии ГЛИ/ФОРМ (2% – 10 из 625) и БУД/ФОРМ (2% – 6 из 324) [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время за счет выхода на российский фармацевтический рынок новых комбинированных препаратов возможности персонализированного подбора терапии у больных ХОБЛ существенно расширились, и все чаще перед практическим врачом будет вставать выбор между двойной (ДДБА/ДДАХ) или тройной комбинацией (ДДАХ/ДДБА/ИГКС).

Факторами, определяющими тактику врача в отношении необходимости тройной терапии при ХОБЛ, являются анамнез обострений, выраженность симптомов ХОБЛ, уровень эозинофилии периферической крови, риск инфекционных осложнений, а также наличие сопутствующего диагноза БА, при котором исключительно важен прием базисной ИГКС-содержащей терапии.

Общепризнано, что основанием для перехода с двойной бронходилатации на тройную схему является анамнез обострений. Стоит отметить, что обострения ХОБЛ приводят к прогрессирующему симптомам, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности,

поэтому снижение этих рисков является основной задачей лечения пациентов с ХОБЛ⁷ [2].

Тройная терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ показала свое преимущество по сравнению с двойными комбинациями в отношении снижения частоты обострений, более эффективное уменьшение симптомов, лучшие показатели функции дыхания и качества жизни, что свидетельствует о необходимости более широкого внедрения данного препарата в клиническую практику.

Поступила / Received 15.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2023

Принята в печать / Accepted 16.10.2023

⁷ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

Список литературы / References

1. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Ардашева ТВ, Белевский АС, Демко ИВ, Зайцев АА и др. *Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации*. 2023. 100 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf.
2. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Белевский АС, Визель АА, Демко ИВ и др. Назначение/отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2023;33(1):109–118. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-202333-1-109-118>.
3. Avdeev SN, Aisanov ZR, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Vizel AA, Demko IV et al. Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum for patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. *Pulmonologiya*. 2023;33(1):109–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-202333-1-109-118>.
4. Авдеев СН, Невзорова ВА, Куделя ЛМ, Кондрашова НМ, Суханова ГИ, Киняйкин МФ и др. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019;29(3):365–374. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374>.
5. Avdeev SN, Nevzorova VA, Kudelya LM, Kondrashova NM, Sukhanova GI, Kinyaykin MF et al. Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok. *Pulmonologiya*. 2019;29(3):365–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374>.
6. Calzetta L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. The role of triple therapy in the management of COPD. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(8):865–874. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1787830>.
7. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):747–758. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8).
8. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M et al. Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med*. 2021;185:106509. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106509>.
9. Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N, Hara J, Kasahara K, Ishii N et al. Triple Therapy with Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Improves Inspiratory Capacity in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:269–277. <https://doi.org/10.2147/COPD.S231004>.
10. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
11. Singh D, Rabe KF, Martinez FJ, Krüll M, Jenkins M, Patel M, Dorinsky P. Relationship between prior inhaled corticosteroid use and benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on exacerbations, symptoms, health-related quality of life, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Analyses from the ETHOS study. *Respir Med*. 2022;197:106857. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106857>.
12. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):553–564. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC>.
13. Kolsum U, Damera G, Pham TH, Southworth T, Mason S, Karur P et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1181–1184. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.027>.
14. Hasegawa K, Camargo CA Jr. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(4):761–764. <https://doi.org/10.1111/resp.12724>.
15. Landis S, Suruki R, Maskell J, Bonar K, Hilton E, Compton C. Demographic and Clinical Characteristics of COPD Patients at Different Blood Eosinophil Levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD*. 2018;15(2):177–184. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1441275>.
16. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, Paggiaro P. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*. 2006;129(3):565–572. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.565>.
17. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5):1511–1517. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9804028>.
18. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;11:23–30. <https://doi.org/10.2147/COPD.S94797>.
19. Авдеев СН, Трушенко НВ, Мерзоева ЗМ, Иванова МС, Кусраева ЭВ. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144–152. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426>.
20. Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, Ivanova MS, Kusraeva EV. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426>.
21. Лещенко ИВ, Мещерякова АС. Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2021;31(1):75–87. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-75-87>.
22. Leshchenko IV, Meshcheryakova AS. Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2021;31(1):75–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-75-87>.
23. Bafadhel M, Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Darken P, Jenkins M et al. Benefits of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate on COPD Exacerbations, Lung Function, Symptoms, and Quality of Life Across Blood Eosinophil Ranges: A Post-Hoc Analysis of Data from ETHOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:3061–3073. <https://doi.org/10.2147/COPD.S374670>.
24. Muro S, Sugiura H, Darken P, Dorinsky P. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts. *Respir Res*. 2021;22(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01773-1>.
25. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM et al. Proportional classification of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761–767. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.089193>.
26. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest*. 2008;134(1):14–19. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2317>.

23. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12(1):127. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-127>.
24. Park SY, Kim S, Kim JH, Kim SH, Lee T, Yoon SY et al. A Randomized, Noninferiority Trial Comparing ICS + LABA with ICS + LABA + LAMA in Asthma-COPD Overlap (ACO) Treatment: The ACO Treatment with Optimal Medications (ATOMIC) Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1304–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.066>.
25. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
26. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X).
27. Izquierdo JL, Cosio BG. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3539–3547. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175047>.
28. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):847–852. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>.
29. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, Calzetta L, Matera MG. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:165–180. <https://doi.org/10.2147/COPD.S345263>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Написание текста – Н.В. Трушенко

Сбор и обработка материала – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Обзор литературы – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Перевод на английский язык – Б.Б. Лавгинова

Анализ материала – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Редактирование – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Text development – Natalia V. Trushenko

Collection and processing of material – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Literature review – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Translation into English – Baina B. Lavginova

Material analysis – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Editing – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; trushenko.natalia@yandex.ru

Лавгинова Баина Баатровна, клинический ординатор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; bapus15@yandex.ru

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, 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; galia32@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); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher of the Clinical Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova, Resident of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; bapus15@yandex.ru

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher at the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; galia32@yandex.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; serg_avdeev@list.ru

Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой

В.В. Наумова[✉], nika.naumova@gmail.com, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Г.А. Быкова, О.Г. Смоленская, А.А. Штанова, Д.А. Степина
Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Резюме

Введение. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) достаточно широко используются в реальной клинической практике. Но прямых сравнительных исследований на данный момент крайне мало.

Цель. Сравнить эффективность меполизумаба и дупилумаба у пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА в реальной клинической практике на примере территориального регистра Свердловской области.

Материалы и методы. Проанализированы данные пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА, получавших дупилумаб ($n = 23$) и меполизумаб ($n = 19$). Определялась эффективность терапии по системе BARS и доле пациентов, достигших ремиссии ТБА, динамике АСТ-теста, опроснику AQLQ, уровню ОФВ₁, эозинофилов крови, кратности применения короткодействующих бронходилататоров (КДБД) и потребности в системных глюкокортикостероидах (СГКС), частоте обострений БА и госпитализаций.

Результаты. За 12 месяцев таргетной терапии хороший ответ на терапию по BARS выявлен у 77,8% пациентов на дупилумабе и у 82,4% пациентов на меполизумабе ($p = 1,000$). Ремиссии ТБА без учета ОФВ₁ достигли 62,5% пациентов группы дупилумаба и 68,8% пациентов группы меполизумаба ($p = 1,000$). Ремиссия ТБА с учетом ОФВ₁ достигнута у 43,8% пациентов на дупилумабе и у 56,2% пациентов на меполизумабе ($p = 0,724$). По всем отдельно анализируемым показателям установлены статистически значимые улучшения в каждой группе наблюдения. Статистически значимые различия через год терапии между группами зарегистрированы по уровню эозинофилов ($p < 0,001$) и по назальным симптомам, оцененным с помощью опросника SNOT-22 ($p = 0,048$) в пользу меполизумаба.

Выводы. Пациенты с неаллергической эозинофильной ТБА одинаково хорошо отвечают на терапию дупилумабом и меполизумабом. Препараты в равной степени улучшают контроль над заболеванием, качество жизни, уменьшают потребность в КДБД и СГКС, показывают сходный уровень безопасности.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, генно-инженерные биологические препараты, ремиссия тяжелой бронхиальной астмы

Для цитирования: Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Быкова ГА, Смоленская ОГ, Штанова АА, Степина ДА. Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2023;17(20):18–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-308>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Direct comparative study of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma

Veronika V. Naumova[✉], nika.naumova@gmail.com, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Galina A. Bykova, Olga G. Smolenskaya, Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina

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

Abstract

Introduction. Biologics for severe asthma (SA) treatment are widely used in real clinical practice. But there are very few direct comparative studies at the moment.

Aim. To compare mepolizumab and dupilumab effectiveness in patients with non-allergic eosinophilic SA in real clinical practice using regional register of Sverdlovsk region.

Materials and methods. The data of patients with non-allergic eosinophilic SA treated with dupilumab ($n = 23$) and mepolizumab ($n = 19$) were analyzed. Therapy effectiveness was determined according to BARS and patients' proportion who achieved asthma remission, dynamics of ACT, AQLQ, FEV₁, blood eosinophils, frequency of short-acting bronchodilators use and systemic glucocorticosteroids (SGCS) demand, frequency of asthma exacerbations and hospitalizations.

Results. Within 12 months of targeted therapy a good response to biologics according to BARS in 77.8% of patients on dupilumab and in 82.4% of patients on mepolizumab ($p = 1.000$) was revealed. Remission of SA (without FEV₁) was achieved in 62.5% of patients in dupilumab group and in 68.8% of patients in mepolizumab group ($p = 1.000$). Remission of SA (with FEV₁) was achieved in 43.8% of patients on dupilumab and in 56.2% of patients on mepolizumab ($p = 0.724$). There were statistically significant improvements for all separately analyzed indicators in each observation group. Statistically significant differences

after a year of therapy between groups were recorded in terms of eosinophil levels ($p < 0.001$) and nasal symptoms assessed using the SNOT-22 questionnaire ($p = 0.048$) in favour of mepolizumab.

Conclusions. Patients with non-allergic eosinophilic SA have good response to both dupilumab and mepolizumab. The drugs equally improve disease control, life quality, reduce the need for relievers and SGCS, show a similar safety level.

Keywords: severe bronchial asthma, targeted therapy, biologics, remission of severe bronchial asthma

For citation: Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Bykova GA, Smolenskaya OG, Shtanova AA, Stepina DA. Direct comparative study of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-308>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), по данным GINA¹, составляют 5–10% в структуре выявленных больных астмой [1], что имеет важное социально-экономическое значение из-за повышенного риска обострений, инвалидизации и летальных исходов [2]. Последние десятилетия ознаменовались появлением уже в рутинной практике нового класса препаратов – моноклональных антител. Рандомизированные клинические исследования показали, что лечение генно-инженерными биологическими препаратами эффективно и безопасно [3–7]. Наблюдательные исследования в реальной клинической практике подтверждают эффективность таргетной терапии [3]. Пять биологических препаратов имеют одобренные FDA показания к среднетяжелой и тяжелой атопической астме (омализумаб), среднетяжелой и тяжелой астме с эозинофильным фенотипом или стероидозависимой астмой (дупилумаб) или тяжелой астмой с эозинофильным профилем воспаления (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб). Эти генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) нацелены на разные звенья T2-воспаления [3]. К настоящему времени проведены не прямые сравнительные исследования биологических препаратов, по результатам которых между молекулами нет значимых различий [8–11] или есть преобладание какого-либо ГИБП по определенным показателям [12–14]. Недостаток данных исследований состоит в отсутствии прямого сравнения биологических препаратов. Поэтому нами проведено прямое сравнение эффективности двух ГИБП.

Цель – сравнить эффективность меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой в реальной клинической практике на примере территориального регистра Свердловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное проспективное открытое нерандомизированное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Пациенты включались в исследование после подписания ими добровольного информированного согласия.

В исследовании принимали участие взрослые пациенты (18 лет и старше) с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой (БА), получавшие биологическую терапию в рамках территориального регистра больных тяжелой астмой Свердловской области. Критериями исключения являлись 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 пациентов в регистр подтверждался диагноз ТБА согласно критериям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS, 2014 г.) [15] с дальнейшими поправками². Фенотип неаллергической эозинофильной БА определялся сочетанием отрицательного алергоанамнеза, отрицательных результатов алергообследования (в том числе тест Фадиатоп), уровня эозинофилов периферической крови > 150 кл/мкл.

Препараты назначались согласно инструкциям:

- меполизумаб – подкожно в дозе 100 мг 1 раз в 4 нед.,
- дупилумаб – начальная доза 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 нед. подкожно.

Набор пациентов проходил с июня 2019 г. по апрель 2022 г. Анализ базы данных проводился в апреле 2023 г.

Оценивалась эффективность каждого препарата (анализ до–после), сравнивалась эффективность двух препаратов между собой по отдельным и интегральным показателям. Данные для оценки эффективности собирались исходно до начала терапии, через 4 и 12 мес. приема ГИБП.

Для оценки общей картины эффективности таргетных препаратов через 12 мес. терапии мы использовали систему подсчета Biologics Asthma Response Score (BARS), предложенную K. Milger et al. [16], а также определяли достижение пациентами ремиссии ТБА [17].

Мы применяли 3-компонентную систему BARS без учета ОФВ₁. Определение ответа на терапию у каждого пациента включало подсчет суммы баллов по динамике АСТ (Asthma Control Test), наличия приема системных глюкокортикостероидов (СГКС) и обострений БА за 12 мес. терапии, деленное на количество показателей (табл. 1). При результате расчетов $BARS \geq 1,5$ ответ на терапию признавался хорошим, при 0,5–1,33 – удовлетворительным, $< 0,5$ – недостаточным.

¹ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. Diagnosis and Management of Difficult-to-Treat and Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2019. Available at: <https://www.ginasthma.org>.

² Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. Revised 2023. Available at: <https://www.ginasthma.org>.

● **Таблица 1.** Расчет баллов по системе Biologics Asthma Response Score (BARS)

● **Table 1.** Biologics Asthma Response Score (BARS) scoring

Показатели	Хороший ответ 2 балла	Удовлетворительный ответ 1 балл	Недостаточный ответ 0 баллов
Динамика АСТ	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение на 3 балла и более и общий балл ≥ 20 Увеличение на 6 баллов и более 	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение на 3–5 баллов, но общий балл < 20 	<ul style="list-style-type: none"> Нет увеличения или увеличение менее чем на 3 балла
Динамика обострений БА (если у пациента исходно и на фоне терапии ГИБП не было обострений БА, то этот критерий не учитывался)	<ul style="list-style-type: none"> Не было обострений за 12 мес. Уменьшение количества обострений $\geq 75\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение количества обострений на 50–74% 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение обострений менее чем на 50%
Динамика приема СГКС (если пациент исходно и на фоне терапии ГИБП не принимал СГКС, то этот критерий не учитывался)	<ul style="list-style-type: none"> Пациент принимал исходно СГКС (постоянно или курсами) и отменил на фоне ГИБП 	<ul style="list-style-type: none"> Прием СГКС продолжается, доза уменьшена 	<ul style="list-style-type: none"> Пациент исходно не принимал СГКС, на фоне ГИБП был прием СГКС
Общий счет	$\geq 1,5$	0,5–1,33	$< 0,5$

Исходя из понятия «ремиссия БА как цель лечения» [17], мы включили в интегральный показатель «ремиссия ТБА» отсутствие обострений БА, приема СГКС, баллы в АСТ, опционально $ОФВ_{1,}$. Считалось, что пациент достиг ремиссии, если через 12 мес. терапии таргетным препаратом у него не было обострений, не было приема СГКС, балл в АСТ ≥ 20 , опционально $ОФВ_{1,} \geq 80\%$.

Также оценка эффективности препаратов проводилась по отдельным показателям: по уровню контроля над заболеванием по опроснику АСТ, уменьшению доли пациентов с неконтролируемой астмой, по качеству жизни (опросник AQLQ), функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_{1,}$)), потребности в короткодействующих бронходилататорах (КДБД) и СГКС, количеству обострений и госпитализаций из-за обострений астмы. Оценивалось влияние препаратов на назальные симптомы (опросники SNOT-22 и ВАШ).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение 2 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 3 и более связанных групп по нормальному 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 количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в 2 связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении 3 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 2 связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На апрель 2023 г. в регистре состояло 66 пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА – J45.1. Среди пациентов преобладали женщины – 87,9% (n = 58). Средний возраст составил $55,5 \pm 9,88$ года (95%ДИ 53,07–57,93). Большинство пациентов (n = 23, 34,8%) получали дупилумаб, 19 (28,8%) – меполизумаб, 15 (22,7%) – бенрализумаб, 9 (13,6%) – реслизумаб.

Группы пациентов регистра с диагнозом неаллергической эозинофильной ТБА (J45.1), получавшие меполизумаб и дупилумаб, были сопоставимы по возрасту дебюта БА, возрасту начала таргетной терапии, индексу массы тела (ИМТ), наличию сопутствующей патологии, наличию гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), лабораторным и функциональным показателям (табл. 2).

При определении ответа на терапию по системе BARS хороший ответ ($\geq 1,5$ баллов) был зарегистрирован у 77,8% пациентов в группе дупилумаба и у 82,4% пациентов

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получающих меполизумаб и дупилумаб

● **Table 2.** Characteristics of patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma taking mepolizumab and dupilumab

Показатели	Всего (n = 42)	Меполизумаб, (n = 19)	Дупилумаб, (n = 23)	p
Женщины, n (%)	36 (85,7)	15 (78,9)	21 (91,3)	0,384
Мужчины, n (%)	6 (14,3)	4 (21,1)	2 (8,7)	
Средний возраст, лет, M ± SD (95% ДИ)	54,36 ± 11,02 (50,92–57,79)	57,05 ± 10,99 (51,76–62,35)	52,13 ± 10,78 (47,47–56,79)	0,152
Средний возраст дебюта БА, лет, M ± SD (95% ДИ)	36,45 ± 13,98 (32,10–40,81)	37,89 ± 16,23 (30,07–45,72)	35,26 ± 12,07 (30,04–40,48)	0,550
ИМТ, кг/м ² , M ± SD (95% ДИ)	29,45 ± 5,04 (27,83–31,06)	28,95 ± 5,14 (26,39–31,50)	29,85 ± 5,05 (27,61–32,09)	0,580
Наличие АР, n (%)	2 (4,8)	1 (5,3)	1 (4,3)	1,000
Наличие ХРСсПН, n (%)	25 (59,5)	13 (68,4)	12 (52,2)	0,353
Наличие ХРСбПН, n (%)	8 (19,0)	1 (5,3)	7 (30,4)	0,054
Наличие атопического дерматита, n (%)	1 (2,4)	1 (5,3)	0 (0,0)	0,452
Наличие гиперчувствительности к НПВП, n (%)	24 (57,1)	11 (57,9)	13 (56,5)	1,000
Общий IgE, МЕ/л, Me (Q1–Q3)	94,1 (30,6–176,7)	74,0 (30,1–274,0)	94,1 (39,0–152,1)	0,987
Фадиа топ, РАУ/л, Me (Q1–Q3)	0,08 (0,02–0,20)	0,10 (0,03–0,33)	0,05 (0,02–0,12)	0,475
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Me (Q1–Q3)	460,0 (292,0–680,0)	575,0 (368,8–942,5)	496,0 (323,0–685,5)	0,280
ОФВ ₁ , %, M ± SD (95% ДИ)	62,0 ± 20,7 (55,5–68,5)	67,2 ± 24,7 (52,9–81,4)	58,2 ± 20,6 (46,8–69,6)	0,295

Примечание. БА – бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, АР – аллергический ринит, ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа, ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

в группе меполизумаба, удовлетворительный ответ (0,5–1,33 балла) – в 22,2 и 17,6% соответственно (p = 1,000).

Ремиссия ТБА (трехкомпонентный показатель, без ОФВ₁) была достигнута в группе дупилумаба у 62,5% пациентов, в группе меполизумаба – у 68,8% (p = 1,000). При включении показателя функции внешнего дыхания (ОФВ₁ ≥ 80%) в определение ремиссии ТБА ремиссии достигли 43,8% пациентов, получавших дупилумаб, и 56,2% пациентов на меполизумабе (p = 0,724).

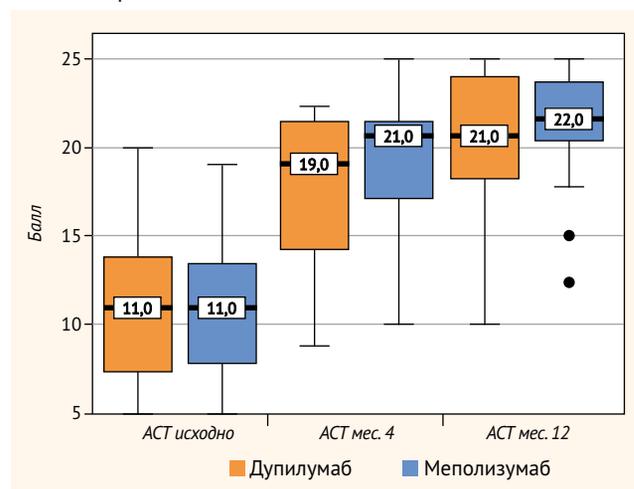
За год таргетной терапии среднее количество баллов в АСТ значительно увеличилось в группе дупилумаба – с 11,0 (Q1–Q3: 7,8–13,2) до 21,0 (Q1–Q3: 18,2–24,2) (p < 0,001), и в группе меполизумаба – с 11,0 (Q1–Q3: 8,0–12,5) до 22,0 (Q1–Q3: 20,5–24,0) (p < 0,001). Значимых различий между группами не выявлено ни в одной из контрольных точек наблюдения (рис. 1).

Доля пациентов с неконтролируемыми симптомами БА в обеих группах статистически значительно уменьшалась в течение 12 мес. терапии (p < 0,001). В группе меполизумаба доля неконтролируемой астмы снизилась со 100 до 20%, в группе дупилумаба – с 93,8 до 37,5%. Во всех 3 точках наблюдения значимых различий между группами не было (рис. 2).

На фоне проводимой терапии ГИБП в течение 12 мес. у пациентов наблюдалось улучшение функции внешнего дыхания. В группе дупилумаба ОФВ₁ увеличился с 58,2 ± 20,6% (95% ДИ 46,8–69,6) до 78,5 ± 19,3%

● **Рисунок 1.** Динамика баллов в АСТ у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

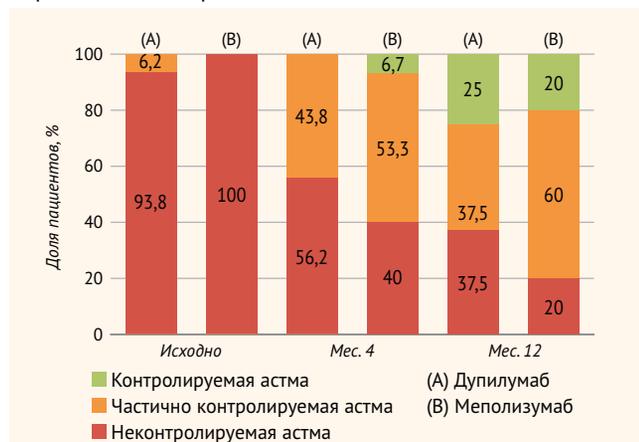
● **Figure 1.** Dynamics of ACT scores in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



Примечание. АСТ – тест на контроль астмы.

(95% ДИ 67,8–89,2) (p < 0,001). В группе меполизумаба – с 67,2 ± 24,7% (95% ДИ 52,9–81,4) до 79,9 ± 16,6% (95% ДИ 70,3–89,4) (p = 0,034). При сравнении показателей в каждой контрольной точке статистически значимых различий между группами не выявлено (рис. 3).

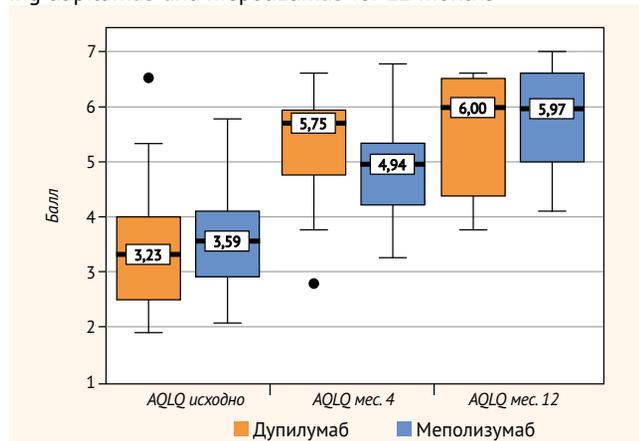
- **Рисунок 2.** Динамика уровня контроля у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев
- **Figure 2.** Dynamics of asthma control level in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



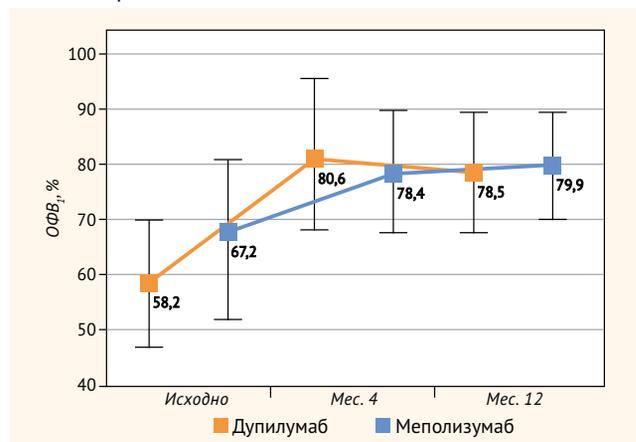
С улучшением контроля над заболеванием в обеих группах наблюдалось улучшение качества жизни по опроснику AQLQ ($p < 0,001$). Динамика изменения баллов была более выражена в группе дупилумаба, но статистически значимых различий между группами не зафиксировано ни в одной из контрольных точек (рис. 4).

В течение года применения биологической терапии пациенты обеих групп значительно реже использовали препараты, купирующие симптомы ($p < 0,001$) (рис. 5). Также снижалась потребность в применении СГКС. До начала таргетной терапии 75% пациентов из группы дупилумаба и 64,3% пациентов из группы меполизумаба требовали назначения СГКС (на постоянной основе или курсами при обострениях). Через год от начала таргетной терапии доля пациентов, принимающих СГКС, снизилась в группе дупилумаба до 12,5% ($p < 0,001$) и в группе меполизумаба до 14,3% ($p = 0,008$). Статистически значимых различий между группами не было (рис. 6).

- **Рисунок 4.** Динамика качества жизни у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев
- **Figure 4.** Quality of life level dynamics (AQLQ) in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



- **Рисунок 3.** Динамика уровня ОФВ₁ у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев
- **Figure 3.** Dynamics of FEV₁ level in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months

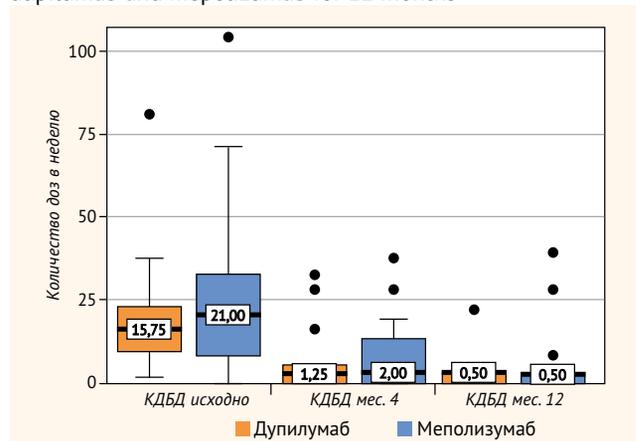


За один год до начала терапии 77,3% ($n = 17$) пациентов из группы дупилумаба и 90,9% ($n = 16$) из группы меполизумаба перенесли обострения БА. В течение года на терапии ГИБП зарегистрировано только по одному обострению БА в каждой группе. Наблюдалось снижение среднего количества обострений на одного пациента в год в группе дупилумаба в 4,7 раза ($p = 0,018$), в группе меполизумаба – в 12,8 раза ($p = 0,005$). Статистических различий между группами исходно ($p = 0,793$) и на 12-м мес. терапии не выявлено ($p = 0,563$) (рис. 7).

Количество госпитализаций уменьшалось в обеих группах, но статистическая значимость не достигнута (рис. 8).

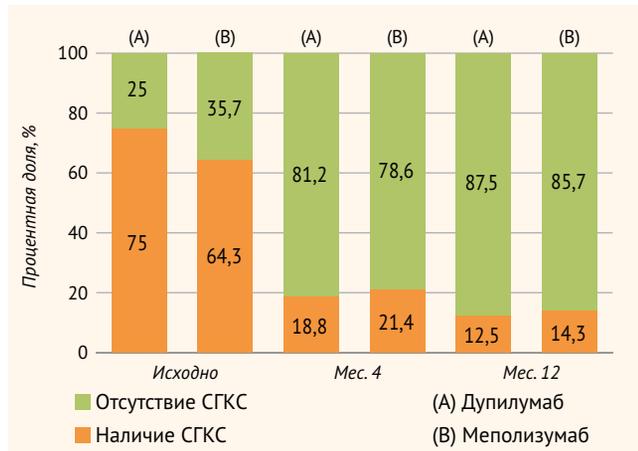
На фоне терапии дупилумабом уровень эозинофилов увеличился с 496,0 (Q1-Q3: 323,0–685,5) исходно до 563,5 кл/мкл (Q1-Q3: 430,8–1381,5) на 4-м мес. терапии, с дальнейшим снижением до 519,5 кл/мкл (Q1-Q3: 305,5–800,0) к 12-му мес. терапии. Изменения были

- **Рисунок 5.** Динамика потребности в короткодействующих бронходилататорах у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев
- **Figure 5.** Dynamics of relievers demand in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



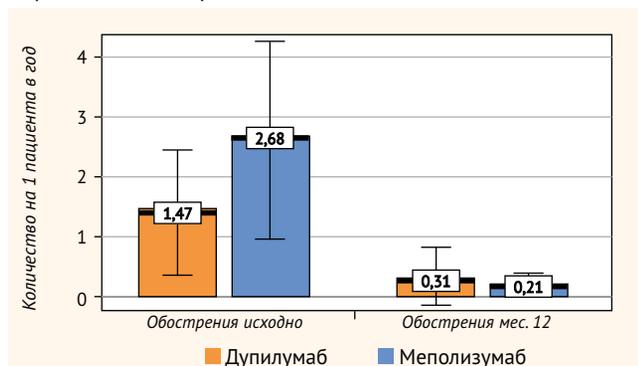
● **Рисунок 6.** Динамика потребности в системных глюкокортикостероидах у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 6.** Dynamics of systemic glucocorticosteroids demand in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



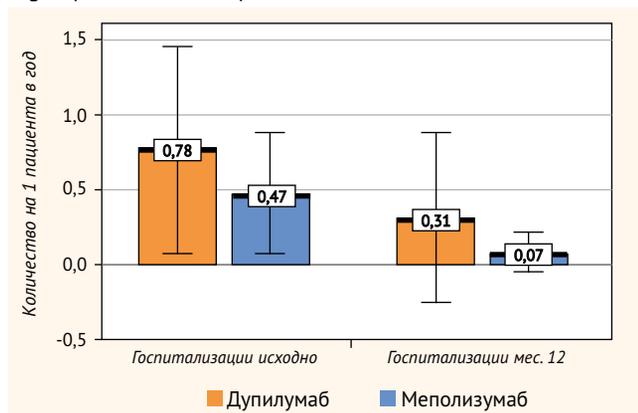
● **Рисунок 7.** Динамика обострений у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 7.** Dynamics of exacerbation number in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



● **Рисунок 8.** Динамика количества госпитализаций у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 8.** Dynamics of hospitalization number in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



статистически незначимы ($p = 0,305$). У пациентов, получавших меполизумаб, наблюдалось значимое снижение уровня эозинофилов периферической крови с 575,0 (Q1-Q3: 368,8–942,5) исходно до 102,5 кл/мкл (Q1-Q3: 26,4–148,0) на 4-м мес. и 112,5 (Q1-Q3: 89,5–132,2) на 12-м мес. ($p < 0,001$). Разница между показателями 2 групп была статистически значимой на 4-м и 12-м мес. терапии ($p < 0,001$) (рис. 9).

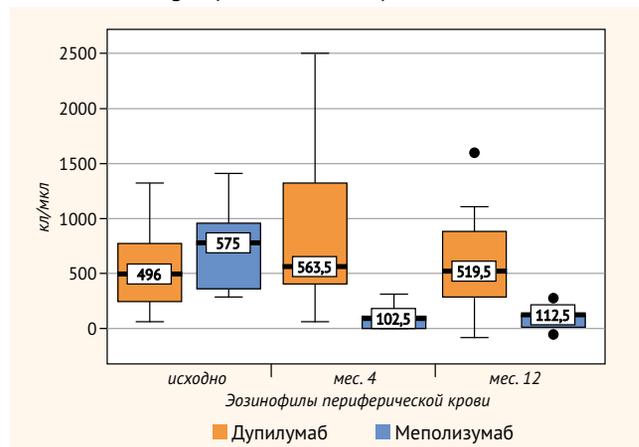
Наряду с динамикой по бронхиальной астме мы оценили динамику назальных симптомов. По опроснику SNOT-22 исходно пациенты в группе дупилумаба и меполизумаба набрали $50,6 \pm 30,5$ (95% ДИ 34,3–66,8) и $48,7 \pm 33,1$ (95% ДИ 30,3–67,0) баллов соответственно. К 12-му мес. терапии наблюдалось снижение среднего балла до $31,4 \pm 21,1$ (95% ДИ 20,1–42,6) в группе дупилумаба ($p = 0,008$) и до $18,2 \pm 13,3$ (95% ДИ 10,8–25,6) в группе меполизумаба ($p < 0,001$). Статистически значимых различий между группами не было исходно и на 4-м мес., но на 12-м мес. динамика в группе меполизумаба оказалась более выраженной ($p = 0,048$) (рис. 10).

Уменьшение назальной симптоматики по ВАШ за год таргетной терапии в обеих группах было статистически значимым с 7,0 исходно до 3,0 балла на 12-м мес., разницы между группами не выявлено (рис. 11).

Среди всех пациентов обеих исследуемых групп ($n = 42$) нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 28,6% пациентов ($n = 12$). В группе дупилумаба НЯ наблюдались у 26,1% пациентов ($n = 6$), в группе меполизумаба – у 31,6% пациентов ($n = 6$), статистической разницы не выявлено ($p = 0,742$). В группе меполизумаба у 3 пациентов было выявлено по 1 НЯ (боль в месте инъекции, повышение АД, неэффективность по БА), у 3 пациентов – по 2 НЯ (головокружение и привкус во рту, слабость и осиплость голоса, боль в месте инъекции и повышение температуры). Все НЯ были легкие, не требовали отмены таргетного препарата. В группе дупилумаба у 4 пациентов было по 1 НЯ (у двоих пациентов – боль

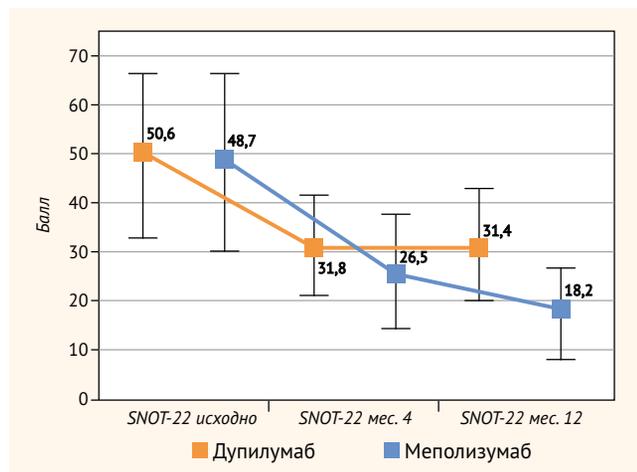
● **Рисунок 9.** Динамика уровня эозинофилов периферической крови у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 9.** Dynamics of peripheral blood eosinophil level in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



● **Рисунок 10.** Динамика баллов в опроснике SNOT-22 у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 10.** Dynamics of SNOT-22 scores in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



в месте инъекции; повышение АД, слабость), у 1 пациента – 2 НЯ (головная боль и слабость), у 1 пациента – 3 НЯ (слабость, головокружение, снижение АД).

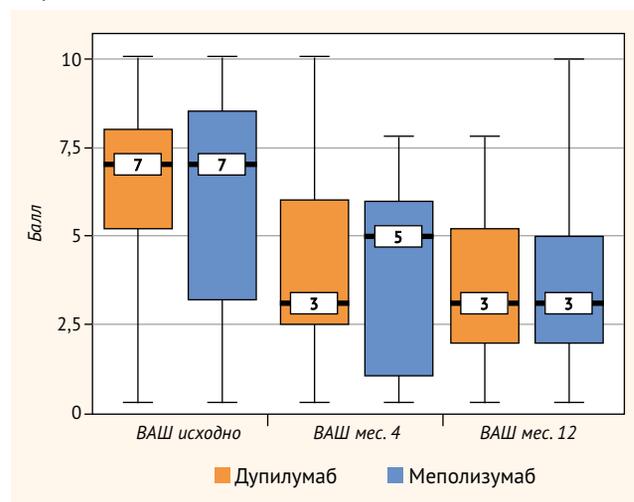
ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы сравнивали эффективность меполизумаба и дупилумаба у пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА за 12 мес. терапии. Для сравнения были выбраны препараты с разным механизмом действия на T2-воспаление. Из-за малого количества пациентов, получающих бенрализумаб, реслизумаб, эти препараты не вошли в исследование. Прямые сравнительные исследования редки, т. к. внутри T2 высокой астмы пациенты могут значительно отличаться фенотипически и эндотипически. Мы подобрали для сравнения пациентов с эозинофилией, не связанной с аллергическим воспалением. Мы не проводили рандомизацию, что снижает ценность исследования. Одним из важных критериев выбора препарата была возможность пациента приезжать 2 раза в мес. на инъекцию препарата и, соответственно, 2 раза в мес. проходить минимальное обследование перед инъекцией, что в какой-то степени придавало случайный характер выбору биологического препарата.

При оценке ответа на терапию по системе BARS мы получили хороший ответ ($\geq 1,5$ балла) у 77,8% пациентов в группе дупилумаба и у 82,4% пациентов в группе меполизумаба. Это выше, чем у K. Milger et al., которые в целом получили хороший ответ в группе пациентов на таргетной терапии – 61,4% [18]. Также доля пациентов, достигших ремиссии, в нашем исследовании была выше (для группы дупилумаба – 43,8% и для группы меполизумаба – 56,2%), чем у K. Milger et al. (для анти-IL4R, 13–23% и для группы анти-IL5 препаратов – 38%). Сохраняется тенденция преимущества у анти-IL5 препаратов и снижение доли пациентов с ремиссией при учете

● **Рисунок 11.** Динамика баллов ВАШ у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 11.** Dynamics of VAS in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



показателя $ОФВ_1$. Влияние функции внешнего дыхания на достижение ремиссии объясняется фиксированной обструкцией дыхательных путей у некоторых пациентов.

Несмотря на то что при сравнении групп по доле пациентов с неконтролируемой БА не было выявлено статистической разницы на всех этапах наблюдения, отмечалось более выраженное уменьшение доли неконтролируемой БА в группе меполизумаба (до 20 vs 37,5% в группе дупилумаба на 12-м мес. терапии). Также среди пациентов, получающих меполизумаб, уже на 4-м мес. терапии появился пациент с полностью контролируемой астмой. Но на 12-м мес. терапии абсолютное и относительное количество пациентов с полным контролем в группе дупилумаба незначительно преобладало.

Динамика уровня эозинофилов объясняется механизмом действия препаратов. Так, ожидаемо произошло снижение эозинофилов периферической крови у пациентов, получавших меполизумаб. Меполизумаб блокирует связывание интерлейкина-5 с рецепторным комплексом, что приводит к снижению продукции и выживаемости эозинофилов [19]. У пациентов, получавших дупилумаб, мы наблюдали незначимое увеличение количества эозинофилов. Данный факт может быть объяснен тем, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани путем ингибирования выработки эотаксинов, опосредованной IL-4 и IL-13, и молекул адгезии сосудистых клеток [20].

В нашем исследовании годовое лечение ГИБП сопровождалось значимым снижением частоты обострений ТБА у пациентов: в 4,7 раза ($p = 0,018$) в группе дупилумаба и в 12,8 раза ($p = 0,005$) в группе меполизумаба. Однако статистически значимой разницы между эффективностью этих препаратов найдено не было. Некоторые исследования отдают предпочтение меполизумабу [21, 22] или дупилумабу [23] в качестве лучшего препарата для снижения частоты обострений. В исследовании A. Akegoye et al. группы пациентов были распределены по количеству

эозинофилов в крови, и терапия дупилумабом статистически значимо была наиболее эффективной для пациентов как с количеством эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл, так и с количеством эозинофилов от 150 до 299 клеток/мкл ($p > 0,001$) [24]. В одном из первых исследований с прямым сравнением реслизумаба, дупилумаба и меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой преимущество по снижению частоты обострений было показано для реслизумаба, хотя статистической значимости получено не было [25]. Большинство крупных метаанализов и систематических обзоров сходятся во мнении, что у пациентов с ТБА применение любых ГИБП эффективно снижает частоту обострений основного заболевания [3, 9, 24–29]. Таким образом, таргетная терапия ТБА на 5-й ступени по GINA характеризуется лучшим контролем симптомов и отсутствием или снижением частоты обострений, требующих госпитализации. В нашем исследовании после перехода на ГИБП количество госпитализаций на 1 пациента в год после 12 мес. лечения в группе дупилумаба составило $0,31 \pm 1,01$, а в группе меполизумаба – $0,07 \pm 0,26$, что меньше, чем до начала лечения ($0,78 \pm 1,32$ и $0,47 \pm 0,74$ соответственно); однако эти изменения не обладали достаточной значимостью ($p > 0,05$). Другие исследования показывали значимое снижение частоты госпитализаций пациентов с ТБА на фоне приема меполизумаба, дупилумаба и других ГИБП без статистически значимой разницы между препаратами [3, 9, 27–31].

В течение года в обеих группах значимо снизилась потребность в КДБД для купирования типичных симптомов ($p < 0,001$). В исследовании P. Faverio et al. дупилумаб статистически значимо снизил использование β_2 -агонистов короткого действия и других симптоматических противоастматических препаратов [32], что совпадает с полученными нами данными. Применение СГКС в обеих группах имело такую же динамику: в группе дупилумаба снизилось до 12,5% ($p < 0,001$), а в группе меполизумаба – до 14,3% ($p = 0,008$); статистически значимых различий между терапией каждым препаратом найдено не было. Согласно некоторым исследованиям количество назначений СГКС значительно ниже у пациентов, получающих дупилумаб, по сравнению с пациентами, получающими меполизумаб [33–35]. Другие исследования описывают полное прекращение приема СГКС на фоне лечения любыми ГИБП [35–37].

На фоне проводимой терапии ГИБП в течение 12 мес. у пациентов в группе дупилумаба функция внешнего дыхания (ОФВ₁) увеличилась в 1,34 раза до $78,5\% \pm 19,3$ ($p < 0,001$); в группе меполизумаба – в 1,18 раза до $79,9\% \pm 16,6\%$ ($p = 0,034$). При сравнении показателей статистически значимых различий между группами выявлено не было. Наши результаты полностью совпадают с данными других исследований, в том числе метаанализов и систематических обзоров, которые описывают статистически значимое улучшение ОФВ₁ на фоне приема меполизумаба и дупилумаба, при этом последний характеризуется более выраженным эффектом на ОФВ₁ по сравнению с меполизумабом, но без статистически значимой разницы [24, 25, 27–29, 38, 39].

Согласно данным S. Toma, градация баллов в SNOT-22 соответствует степени тяжести назальных симптомов: >50 – тяжелая степень, 20–49 – средней степени тяжести, <20 – легкие симптомы [40]. Исходно обе группы находились на границе средней степени и тяжелой выраженности назальных симптомов. К 4-му мес. снижение баллов оказалось примерно одинаковым, но в группе дупилумаба к 12-му мес. дальнейших изменений не произошло, а в группе меполизумаба количество баллов продолжало снижаться до легкой степени тяжести назальных симптомов. Похожие выводы были сделаны L. Chong et al. в систематическом обзоре применения ГИБП для лечения хронического риносинусита: через 3 мес. применения только в группе меполизумаба наблюдается значимое снижение баллов по SNOT-22 [41]. По данным других метаанализов дупилумаб в сравнении с меполизумабом, наоборот, показал лучшие результаты в снижении тяжести назальных симптомов в конце 3-го и 4-го мес. применения препарата [42, 43]. В целом по сравнению с плацебо все ГИБП достоверно снижают тяжесть назальных симптомов при их оценке по SNOT-22 [44].

Похожая динамика отмечена и по ВАШ, т. е. максимальное улучшение назальной симптоматики в группе дупилумаба наблюдалось к 4-му мес. и далее поддерживалось на этом же уровне, а в группе меполизумаба динамика улучшения симптомов присутствовала на протяжении всего периода наблюдения. В ретроспективном исследовании C. Mümmeler et al. также наибольшее облегчение симптомов по ВАШ к 4-му мес. терапии наблюдается в группе дупилумаба, в среднем -3 балла ($p < 0,001$), в то время как в группе меполизумаба снижение составляет -1 балл ($p < 0,01$). Однако в продолжение наблюдения меполизумаб показал нарастание положительной динамики, в среднем -2 балла ($p < 0,001$), в отличие от дупилумаба, эффективность которого снизилась со временем ($p < 0,001$) [45], что сходится с результатами нашего исследования. Однако L. Chong et al. в своем систематическом обзоре говорят об отсутствии значимости улучшения состояния пациентов по ВАШ в ходе лечения меполизумабом, а положительный эффект дупилумаба обладает только умеренной статистической значимостью [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с неаллергической эозинофильной ТБА одинаково хорошо отвечают на терапию дупилумабом и меполизумабом и достигают ремиссии заболевания. Препараты в равной степени улучшают контроль над заболеванием, улучшают качество жизни, уменьшают потребность в КДБД и СГКС, показывают сходный уровень безопасности. Выявлено незначительное преимущество дупилумаба по влиянию на функцию внешнего дыхания, а меполизумаба – на количество обострений БА и назальную симптоматику (по SNOT-22). 

Поступила / Received 18.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2023
Принята в печать / Accepted 11.09.2023

Список литературы / References

- Chung KF. Anti-IgE monoclonal antibody, omalizumab: a new treatment for allergic asthma. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(2):439–446. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.2.439>.
- Viswanathan RK, Busse WW. How to compare the efficacy of biologic agents in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(2):137–149. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.04.031>.
- Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):44–56. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2019.10.016>.
- Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1804092>.
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9).
- FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X).
- Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):129–138. <https://doi.org/10.1111/CEA.12853>.
- Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):179. <https://doi.org/10.1186/S12931-019-1138-3>.
- Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2018;5(1):1536097. <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097>.
- Ramone RL, Itikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2020;198(1):95–103. <https://doi.org/10.1007/S00408-019-00310-8>.
- Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):190–200. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2018.08.031>.
- He LL, Zhang L, Jiang L, Xu F, Fei DS. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: A pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;64:223–231. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2018.08.031>.
- Calzetta L, Matera MG, Rogliani P. Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(6):517–520. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1621837>.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1185/09031936.00202013>.
- Milger K, Korn S, Feder C, Fuge J, Mühle A, Schütte W et al. Criteria for evaluation of response to biologics in severe asthma – the Biologics Asthma Response Score (BARS). *Pneumologie*. 2023;77(4):220–232. <https://doi.org/10.1055/A-2014-4350>.
- Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757–765. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2019.12.006>.
- Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holtz A, Kneidinger N, Behr J et al. Response to Biologics and Clinical Remission in the Adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2701–2712. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2023.05.047>.
- Ненашева НА. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2018;(15):44–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-44-52>.
- Nenasheva NM. Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(15):44–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-44-52>.
- Курбачева ОМ, Дынева МЕ, Ильина НИ. Дупилумаб: основные аспекты применения при T2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(16):186–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.
- Kurbacheva OM, Dyneva ME, Ilina NI. Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):186–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.
- Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902420. <https://doi.org/10.1183/13993003.02420-2019>.
- Numata T, Nakayama K, Utsumi H, Kobayashi K, Yanagisawa H, Hashimoto M et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/S12890-019-0952-1>.
- Itikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2018;196(5):517–530. <https://doi.org/10.1007/S00408-018-0151-5>.
- Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, Keet C, Segal J, Alexander GC et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(5):1097–1105. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.05.024>.
- Pham DD, Lee JH, Kwon HS, Song WJ, Cho YS, Kim H et al. Prospective direct comparison of biological treatments on severe eosinophilic asthma: Findings from the PRISM study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;108:1–1206. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.05.029>.
- Tan L, Reibman J, Ambrose C, Chung Y, Desai P, Llanos JP et al. Clinical and economic burden of uncontrolled severe noneosinophilic asthma. *Am J Manag Care*. 2022;28(6):e212–e220. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2022.89159>.
- Kimura Y, Suzukawa M, Inoue N, Imai S, Akazawa M, Matsui H. Real-world benefits of biologics for asthma: Exacerbation events and systemic corticosteroid use. *World Allergy Organ J*. 2021;14(1):100600. <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2021.100600>.
- Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW 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>.
- Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(5):616–627. <https://doi.org/10.1111/CEA.14112>.
- Mareque M, Clemente M, Martinez-Moragon E, Padilla A, Oyaguez I, Touron C et al. Cost-effectiveness of benralizumab versus mepolizumab and dupilumab in patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma in Spain. *J Asthma*. 2023;60(6):1210–1220. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2139718>.
- Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ*. 2022;25(1):679–690. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2074195>.
- Faverio P, Ronco R, Monzio Compagnoni M, Franchi M, Franco G, Bonaiti G et al. Effectiveness and economic impact of Dupilumab in asthma: a population-based cohort study. *Respir Res*. 2023;24(1):70. <https://doi.org/10.1186/S12931-023-02372-y>.
- Bleeker E, Blaiss M, Jacob-Nara J, Huynh L, Stanford R, Wang Z et al. Real-world effectiveness of dupilumab and other biologics on asthma exacerbations and steroid prescriptions: US-advantage study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):538. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.08.611>.
- Pelaia C, Lombardo N, Busceti MT, Piazzetta G, Crimi C, Calabrese C et al. Short-Term Evaluation of Dupilumab Effects in Patients with Severe Asthma and Nasal Polyposis. *J Asthma Allergy*. 2021;(4):1165–1172. <https://doi.org/10.2147/JAA.S328988>.
- Eldaiboss SAM, Awad A, Anshasi N. Mepolizumab and dupilumab as a replacement to systemic glucocorticoids for the treatment of Chronic Eosinophilic Pneumonia and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis – Case series, Almoosa specialist hospital. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101520. <https://doi.org/10.1016/J.RMCR.2021.101520>.
- Oda N, Miyahara N, Senoo S, Itano J, Taniguchi A, Morichika D et al. Severe asthma concomitant with allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *Allergol Int*. 2018;67(4):521–523. <https://doi.org/10.1016/J.ALIT.2018.03.004>.
- Mümmeler C, Kemmerich B, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:55. <https://doi.org/10.1186/S13223-020-00454-W>.
- Bateman ED, Khan AH, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S et al. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respir Med*. 2022;191:105991. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2020.105991>.
- Nopsoon T, Lassiter G, Chen ML, Alexander GC, Keet C, Hong H et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):747–755. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.11.021>.
- Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*. 2016;54(2):129–133. <https://doi.org/10.4193/RHINO15.072>.

41. Chong LY, Piroomchai P, Sharp S, Snidvongs K, Webster KE, Philpott C et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013513. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013513.PUB3>.
42. Wu Q, Zhang Y, Kong W, Wang X, Yuan L, Zheng R et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(3):279–288. <https://doi.org/10.1159/000519228>.
43. Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1876–1886. <https://doi.org/10.1016/JJAIP.2022.02.034>.
44. Oykman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1286–1295. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2021.09.009>.
45. Mümmeler C, Dünzelmann K, Kneidinger N, Barnikel M, Munker D, Gröger M et al. Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(5):e12049. <https://doi.org/10.1002/CLT2.12049>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, О.Г. Смоленская
 Написание текста – В.В. Наумова, А.А. Штанова, Д.А. Степина
 Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова
 Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, А.А. Штанова, Д.А. Степина
 Перевод на английский язык – В.В. Наумова
 Анализ материала – В.В. Наумова, О.Г. Смоленская
 Статистическая обработка – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, О.Г. Смоленская
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Study concept and design – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Olga G. Smolenskaya
 Text development – Veronika V. Naumova, Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina
 Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova
 Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina
 Translation into English – Veronika V. Naumova
 Material analysis – Veronika V. Naumova, Olga G. Smolenskaya
 Statistical processing – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Olga G. Smolenskaya
 Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov

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, чл.- корр. РАН, 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
Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru
Быкова Галина Александровна, к.м.н., Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; center-ao@yandex.ru
Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru
Штанова Александра Александровна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://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, Corr. Member RAS, 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
Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru
Galina A. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; center-ao@yandex.ru
Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@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

Комбинированная терапия бронхообструктивной патологии: два решения одной проблемы

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

Хронические бронхообструктивные заболевания легких: бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – являются серьезной проблемой и экономическим бременем для практического здравоохранения. Цель научного обзора – отследить эволюцию взглядов на применение бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) при этих заболеваниях и проанализировать современные подходы к лечению, основанные на отечественных и международных рекомендательных документах. Лечение ХОБЛ направлено на два патогенетических компонента – воспаление бронхов и формирование эмфиземы. Основой базисной терапии остается применение бронхолитиков длительного действия двух классов. Применение бронхолитиков длительного действия при лечении БА направлено прежде всего на купирование хронического воспаления дыхательных путей. Основой базисной терапии БА является применение ингаляционных глюкокортикостероидов. В настоящее время как при БА, так и при ХОБЛ рекомендованы одинаковые комбинации бронхолитиков и ИГКС. Одно направление основано на применении ИГКС с формотеролом, препаратом 12-часового действия и быстрым началом, при котором препарат может применяться по потребности. Второе направление основано на постоянном приеме ИГКС/ДДБА только на регулярной основе, но с возможностью применять бронхолитики по потребности. При этом чаще применяются ИГКС с высокой аффинностью. Важным компонентом лечения являются приверженность врачевным назначениям и доступность препаратов разных типов для пациентов в реальной клинической практике. В настоящее время в России созданы условия для реализации лечения пациентов как с БА, так и ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией на основании импортозамещения современными препаратами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитики, ингаляционные кортикостероиды, лекарственное обеспечение

Для цитирования: Визель АА, Визель ИЮ. Комбинированная терапия бронхообструктивной патологии: два решения одной проблемы. *Медицинский совет.* 2023;17(20):28–35. <https://doi.org/10.21518/ms2023-302>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined therapy of broncho-obstructive pathology: two solutions to one problem

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

Chronic broncho-obstructive pulmonary diseases – bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – are a serious clinical problem and an economic burden for practical healthcare. The purpose of the scientific review is to track the evolution of views on the use of bronchodilators and inhaled corticosteroids (ICS) in these diseases and to analyze modern approaches to treatment based on domestic and international guidelines. COPD treatment is aimed at two pathogenetic components – inflammation of the bronchi and the formation of emphysema. The basis of basic therapy remains the use of long-acting bronchodilators of two classes. Treatment of asthma is directed primarily at chronic inflammation of the airways using long-acting bronchodilators. The basis of basic therapy for asthma is the use of inhaled glucocorticosteroids. Currently, the same combinations of bronchodilators and ICS are recommended for both asthma and COPD. One direction is based on the use of ICS with formoterol, a 12-hour drug with a fast onset, in which the drug can be used on demand. The second direction is based on the constant use of ICS/LABA only on a regular basis, but with the ability to use bronchodilators on demand. In this case, ICS with high affinity are more often used. An important component of treatment is adherence to medical prescriptions and the availability of different types of drugs for patients in real clinical practice. At present, conditions have been created in Russia for the implementation of both the treatment of patients with asthma and the treatment of patients with COPD with frequent exacerbations and eosinophilia based on import substitution with modern drugs.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, inhaled corticosteroids, drug provision

For citation: Vizel AA, Vizel IYu. Combined therapy of broncho-obstructive pathology: two solutions to one problem. *Medicnskiy Sovet.* 2023;17(20):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-302>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхообструктивная патология была предметом изучения не одно тысячелетие, начиная от фитотерапии и терапии дымами и заканчивая современным персонализированным подходом с учетом фенотипов и эндотипов. Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – две разные нозологические единицы, ключевым проявлением которых является нарушение проходимости дыхательных путей. Бронхообструктивный синдром имеет в свою очередь различные механизмы развития, среди которых повышенный тонус гладкой мускулатуры, воспаление стенок бронхов, нарушение эластической тяги легких, которая в норме поддерживает дыхательные пути открытыми вне акта дыхания, сдавление извне объемными образованиями (опухоли, увеличенные лимфатические узлы и т. п.), рубцовые изменения после перенесенных воспалительных процессов и, наконец, обтурация просвета избыточной мокротой, инородным телом или растущим новообразованием. Имитировать обструкцию при функциональном исследовании может слабость дыхательной мускулатуры или неврологические нарушения, когда пациент не способен развить нормальную для своего возраста и антропометрических данных объемную скорость выдоха, что современный прибор, обладающий компонентами искусственного интеллекта, расценит как признак обструкции.

Современное понимание ХОБЛ и БА стало результатом своеобразной борьбы мнений, проб и ошибок, мета-анализов и консенсусов, которые радикально меняли основную терапию каждого из заболеваний.

Целью данного обзора был анализ формирования современных представлений о лечении хронической бронхообструктивной патологии.

ПОНИМАНИЕ ТЕРАПИИ БА

Долгое время основной проблемой этих заболеваний считали бронхоспазм, и лечение сводилось к применению бронхолитиков разных классов – оральных, подкожных, внутривенных. Появление бронхолитиков длительного действия создало иллюзию того, что воздействие на гладкую мускулатуру позволит взять бронхиальную проходимость под контроль. На такой препарат, как салметерол, возлагались большие надежды. Были отмечены такие его эффекты, как угнетение пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей и подавление выброса медиаторов воспаления, так же как и стимулирующее воздействие на мукоцилиарный транспорт, цитопротекция респираторной слизистой и усиление вовлечения и активации нейтрофилов [1]. Еще в 1996 г. сотрудники Пизанского университета (Италия) показали преимущества лечения салметеролом больных БА в сравнении с пролонгированными препаратами теофиллина [2]. Однако результаты клинического исследования SMART – Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (не путать со SMART-терапией!) установили связь летальных исходов с монотерапией салметеролом, и была

сформулирована рекомендация – применять адrenomиметические бронхолитики длительного действия (ДДБА) только в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [3, 4]. Препаратов короткого действия это тогда не коснулось. Однако в документе глобальной инициативы GINA в 1995 г. БА уже рассматривалась как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Эксперты отмечали, что было много попыток определить астму с точки зрения ее влияния на функцию легких, т. е. ограничение воздушного потока, ее обратимость и гиперреактивность дыхательных путей. Но эти попытки не давали понимания механизмов, связанных с астмой. Оценка ключевой роли основного воспалительного ответа при астме привела к более полному определению астмы как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей¹. Бронхолитики короткого действия еще долгое время рассматривались как самостоятельные препараты первой помощи, но в редакции GINA 2019 г. монотерапия бета-адrenomиметиками короткого действия уже была не рекомендована для лечения БА у взрослых и подростков. Это было основано на сильной доказательной базе увеличения риска тяжелых обострений и смертей и требовало обязательного применения ИГКС. Таким образом, сформировалась четкая позиция относительно обязательного применения ИГКС пациентам с БА, а комбинация ИГКС/ДДБА стала оптимальным компонентом в лечении этих пациентов.

Путь к современному пониманию ХОБЛ и ее лечения тоже был крайне интересным. В свое время мы провели тщательный анализ истории современного понимания ХОБЛ. Большую роль на этом пути сыграло развитие клинической физиологии дыхания, которая начинается с создания Джоном Хатчинсоном первого спирографа в 1842 г., а современная интерпретация спирограммы основана на работах Б.Е. Вотчала, Р. Тиффно и А. Пинелли, которые в 1947 г. независимо друг от друга во главу угла поставили оценку параметров форсированного выдоха. Так, обструктивный синдром получил строгую объективную оценку. Понимание ХОБЛ шло двумя путями – посредством изучения эмфиземы и хронического бронхита. Гостевой симпозиум компании «Сибя» (Ciba Foundation Guest Symposium) объединил усилия ученых этих двух направлений, которые встали на путь создания более совершенного универсального термина. В отечественной литературе ХОБЛ нередко скрывалась за терминами «хроническая пневмония» и «астматический бронхит», от которых вскоре отказались [5]. Объединение ученых многих стран мира в глобальную инициативу GOLD позволило ежегодно обобщать мировые достижения в понимании ХОБЛ и обновлять как классификации, так и подходы к лечению². Российское респираторное общество под руководством академика А.Г. Чучалина также активно участвовало в этой проблеме, сохраняя свою обоснованную позицию как по классификациям, так и по лечению. И вот тут, как и при БА, понимание патогенеза ХОБЛ, и особенно роли воспаления,

¹ Global Strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National heart, lung, and blood institute. 1995. Revised 2019. Available at: www.ginasthma.com.

² Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available at: <http://www.goldcopd.org>.

вносило свои позиции в рациональную терапию. Определение GOLD изначально было ориентировано на бронхообструктивный синдром, и деление по тяжести строилось на значениях объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) при условии, что $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (отношение к форсированной жизненной емкости легких) после бронхолитика было ниже чем 0,7. В определение тяжести заболевания была включена также частота обострений, данные вносились в специальную форму – анкету в дополнение к значениям, полученным при проведении спирометрии. Затем данные по процедуре спирометрии были вынесены в отдельную анкету. Но важным для лечения моментом было сначала включение в определение, а затем исключение из него воспаления дыхательных путей. Если бронхолитики были обязательной группой препаратов на всех этапах развития учения, то противовоспалительная терапия варьировалась – от системных глюкокортикоидов с определением доз и длительности до ИГКС/ДДБА. При этом высокодозные по ИГКС комбинации были рекомендованы для пациентов с тяжелой ХОБЛ. К настоящему времени эксперты четко определили место ИГКС при ХОБЛ – пациентам с частыми обострениями и/или эозинофилией периферической крови 300 клеток/мл и более, а наличие воспаления сохранилось в отечественном определении ХОБЛ [6].

Эволюция комбинаций ИГКС/ДДБА привела к созданию ряда препаратов, отличающихся по скорости наступления бронхорасширяющего эффекта, по аффинности гормона и по средствам доставки. На сегодняшний день глобальная инициатива GINA пересмотра 2023 г. предлагает два подхода к терапии БА – первый, на основании применения ИГКС/формотерола (беклометазон/формотерол и будесонид/формотерол), и второй, связанный с повышением дозы ИГКС при регулярном применении ИГКС/ДДБА (все ИГКС, включая флутиказон/салметерол).

Комбинации ИГКС/формотерол (с беклометазоном или будесонидом) характеризуются умеренной аффинностью ИГКС и бронхолитика 12-часового действия с быстрым началом бронходилатации (сопоставимой по скорости с сальбутамолом).

Изначально применявшаяся как базисная терапия ИГКС/ДДБА два раза в сутки была рекомендована для всех вариантов этих комбинаций. Первым шагом стала т. н. SMART-терапия, когда препарат применяется регулярно и в течение суток по потребности, в этой схеме ИГКС был представлен будесонидом. Этот подход был одобрен отечественными экспертами и включен в национальные клинические рекомендации [6]. Столь же эффективной оказалась комбинация беклометазон/формотерол, схема применения которого была названа MART-терапией, и прямое сопоставление этих режимов показало их эквивалентность. Использование одного ингалятора, содержащего комбинацию ИГКС и формотерола как для поддерживающей терапии, так и для терапии быстрого облегчения (однократная поддерживающая и облегчающая терапия – SMART или MART), рекомендуется GINA на 3-м и 4-м этапах лечения астмы. Эффективность и безопасность SMART/MART-терапии с будесонидом-формо-

теролом и беклометазоном-формотеролом подтверждены, но другие комбинации ИГКС и бронходилататоров длительного действия в этих режимах не изучались [7]. Эффективность такой комбинации привела к новой концепции «противовоспалительного бронхолитика», когда пациент может применять препарат по потребности. Если на фоне базисной терапии ИГКС/ДДБА пациент применял бронхолитик короткого действия, частота применения которого отражала уровень контроля и достаточность базисной терапии, то теперь пациент, стремясь облегчить свое состояние, применяет быстродействующий бронхолитик (формотерол), но вместе с ним – ИГКС, обеспечивая противовоспалительный эффект. Как справедливо отметили отечественные эксперты, такой подход повышает приверженность к лечению, поскольку пациент не пользуется КДБА, а сам обеспечивает уровень контроля за счет фиксированной комбинации [8]. Опыт применения этой комбинации при ХОБЛ с эозинофилией периферической крови 300 клеток/мл и более в отечественной клинической практике показал, что она снижает частоту обострений и влияет на риск обострений в будущем [9].

Комбинация флутиказон/салметерол характеризуется высокоаффинным ИГКС и 12-часовым бронхолитиком длительного действия, начало бронхорасширяющего эффекта которого отсрочено на 30–60 мин. Эта комбинация показала свою эффективность, когда необходимо перевести пациента с системных стероидов на ингаляционные, при этом в качестве контроля бронхообструктивного синдрома применяются бронхолитики короткого действия или их сочетание с ИГКС. Высокая аффинность флутиказона считается достаточной для 12-часового контроля над воспалением.

Накопленный мировой опыт вполне логично уложил в GINA пересмотра 2023 г., реализация рекомендаций которого зависит от доступности для системы здравоохранения препаратов ИГКС/формотерол и флутиказон/салметерол.

ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ ИГКС/ДДБА

Анализ литературы последних двух лет дает современные представления о частоте применения этих комбинаций и их клиническом применении. Так, в Индонезии было проведено изучение схем назначения ингаляционных препаратов пациентам с астмой. Ингаляционная терапия применялась в 97,4% случаев по сравнению с 2,6% перорального пути введения. Среди ИГКС/ДДБА комбинация будесонид/формотерол 160/4,5 мкг была наиболее широко использована – в 45,7% [10].

Группа ученых из Казахстана представила анализ 600 случаев БА, среди которых у 40% пациентов была сопутствующая ХОБЛ, у 42% – аллергический ринит. Только 54% получали ИГКС (52,2% из них использовали будесонид/формотерол и 39,5% использовали флутиказон/салметерол). 39% использовали стероиды per os или парентерально в течение 12 мес. (51% пациентов с неконтролируемой астмой). Авторы указали

на необходимость срочных мер по оптимизации лечения БА в Казахстане [11].

В Бангладеш при обследовании 160 случайно отобранных пациентов с БА ингаляционный путь лечения (52,35%) встречался чаще, чем пероральный (47,65%). В 53,46% случаев пациенты получали флутиказон/салметерол [12].

Американские исследователи представили аналитический обзор, посвященный применению ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей и неотложной терапии или стратегии применения ИГКС по мере необходимости. Они отметили, что оба режима показали свою надежность, но пока не нашли доказательств их эффективности у пациентов, которые используют небулайзерную терапию, что может ограничивать использование этой тактики в этой популяции пациентов. Они указали на необходимость проведения новых исследований, чтобы выяснить, демонстрирует ли стратегия применения комбинации ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей и неотложной терапии или стратегия ИГКС по мере необходимости превосходство в контроле астмы в контексте затрат для отдельных пациентов и систем здравоохранения [13].

Кроме того, в США было проведено изучение тактики ведения пациентов с БА среди 147 членов Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии. Было установлено, что 69% следуют Национальной программе обучения и профилактики астмы, а 81% – рекомендациям GINA. Из 147 аллергологов 117 (80%) правильно указали, что такое SMART-стратегия. От 11 до 14% неправильно выбрали ИГКС плюс салметерол и 9% ИГКС плюс вилантерол для SMART-терапии. Основные препятствия для назначения предпочтительной стратегии включали неполное страховое покрытие, страховку, не одобряющую более одного ингалятора ИГКС/формотерола в месяц, и стоимость [14].

Другая группа американских исследователей провела оценку приверженности врачей применению ингаляторов ИГКС/формотерола и SMART-терапии в Соединенных Штатах. Были опрошены пульмонологи и аллергологи общей сети и академических учреждений. Они констатировали, что среди 20 опрошенных клиницистов только 6 описали регулярное назначение ингаляторов ИГКС/формотерола в качестве ингалятора для облегчения симптомов (отдельно или в рамках SMART). Среди препятствий для внедрения этой тактики были опасения, связанные с отсутствием маркировки FDA для использования ИГКС/формотерола в качестве облегчающей терапии (возможные судебные проблемы), недостаточная осведомленность пациента о предпочтительных вариантах выбора ИГКС/ДДБА (путаница в фармацевтических формулярах), высокая стоимость комбинированных ингаляторов. Тем не менее большинство клиницистов считали, что новейшие подходы к применению ингаляторов будут более интуитивными для их пациентов и предоставят возможность для сотрудничества и лечения, ориентированного на пациента [15].

В Швеции из 52 001 обследованного пациента 8,6% были назначены SMART-терапия; 38,1% – поддерживающая

терапия комбинацией будесонид/формотерол с регулируемой дозой; 45,1% – поддерживающая фиксированная доза комбинацией будесонид/формотерол; 4,8% – будесонид/формотерол в прерывистом режиме и 3,3% получили рецепты без информации о дозировке или с неясной информацией. Во время последующего наблюдения 22,8% находившихся на SMART-терапии также заявили о продолжении применения КДБА, что может отражать психологическую зависимость пациента от препаратов неотложной помощи, наличие сопутствующих заболеваний или низкий уровень контакта между пациентом и врачом [16].

В Турции при анкетировании 236 пульмонологов и 62 аллергологов сообщили, что для лечения астмы будесонид/формотерол был наиболее предпочтительной комбинацией ИГКС/ДДБА, за которой следовали беклометазон/формотерол и флутиказон/салметерол. Для астматиков с легкой формой заболевания ИГКС/формотерол был наиболее предпочтительным (72,6%) средством облегчения симптомов среди аллергологов, тогда как сальбутамол был наиболее предпочтительным (66,1%) среди пульмонологов ($p < 0,001$). Авторы отметили необходимость программ последипломного образования, направленных на рациональную терапию БА и снижение частоты применения сальбутамола [17].

В рамках первичной медико-санитарной помощи в Англии при анализе лечения 13 451 пациента с ХОБЛ беклометазона дипропионат/формотерол получали 45,5%, будесонид/формотерол – 20,1%, другие комбинации ИГКС/ДДБА – 34,4%. Авторы отметили, что назначение в первичной медико-санитарной помощи Англии более тесно связано с национальными рекомендациями, чем с глобальными стратегиями лечения [18].

В настоящее время широко используется как минимум 5 ИГКС. Сравнительный анализ показывает, что комбинации беклометазон/формотерол и будесонид/формотерол так же эффективны и безопасны, как комбинации флутиказона пропионата и флутиказона fumarата с ДДБА, а в некоторых случаях даже лучше, поскольку ее можно использовать в качестве MART-терапии при астме и в качестве поддерживающей терапии при ХОБЛ. Предпочтением этого режима является более широкая универсальность, а комбинация ИГКС/формотерол стала укладываться в концепцию противовоспалительного бронхолитика [19].

Комбинация беклометазон/формотерол продолжает широко применяться, и в сравнительном исследовании она показала клиническую эквивалентность и даже преимущества в сравнении с флутиказона фууроатом/вилантеролом при использовании дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) со способом применения «открыть, вдохнуть и закрыть». Создание современных средств доставки сухого порошка со стабильностью дозы в течение срока использования препарата вне зависимости от наклона ингалятора, не меняющего дозы после падения ингалятора, позволяет считать эту лекарственную форму беклометазона/формотерола современной, несмотря на появление новых молекул и устройств [20].

Анализ пяти неинтервенционных исследований, проведенных в Австрии, в которые был включен 891 пациент с БА, показал эффективность беклометазона/формотерола независимо от статуса курения, физической активности или предшествующего приема лекарств. Переносимость терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ (беклометазона дипропионат/формотерола фумарат) была оценена как «очень хорошая» или «хорошая» у 98% пациентов. 95% пациентов намеревались продолжить лечение, и почти все (99%) оценили обращение с устройством как «очень хорошее» или «хорошее». О серьезных побочных реакциях не сообщалось [21].

Продолжаются исследования механизмов действия беклометазона/формотерола при ХОБЛ. Отечественные исследователи в эксперименте на модели ХОБЛ (с диоксидом серы) показали, что применение экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол на этапе начальных структурных повреждений дыхательных путей позволяет предотвратить чрезмерное повреждение бронхиального эпителия, значительно снизить активность нейтрофильного воспаления, сохранить иммунобарьерную функцию бронхоальвеолярного эпителия и предотвратить формирование морфофункциональной картины модели ХОБЛ, характерной для животных, не получавших лечения [22]. Клинический анализ и обоснование для рационального применения экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона/формотерола при ХОБЛ дали белорусские исследователи, которые отметили сопоставимое с другими препаратами противовоспалительное действие на дыхательные пути при минимально ингаляционных низких дозах кортикостероидов и, соответственно, при наиболее благоприятном профиле безопасности [23].

Оценка применения фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата/формотерола посредством порошкового ингалятора, проведенная в Греции, доказала свою эффективность у пациентов с БА средней и тяжелой степени в отношении функции легких, симптомов и контроля астмы в 6-месячном проспективном многоцентровом открытом наблюдательном исследовании 661 пациента с БА, плохо контролируемой низкими дозами ИГКС. Высокая приверженность этой терапии была достигнута в 70% случаев, а доля пациентов с неконтролируемой астмой снизилась с 79,1 до 22,3% [24]. Аналогичный результат был получен в Китае при сравнении доставки трех доз 200/12, 400/24 или 800/48 мкг через этот ДПИ. Все дозы хорошо переносились. Системная биодоступность была низкой и сопоставимой с предыдущими данными, полученными у представителей европеоидной расы [25].

Необычное исследование представили эксперты, участвовавшие в работе научного комитета GINA. Они оценили безопасность и эффективность формотерола, применяемого по потребности у пациентов, получающих поддерживающую терапию ИГКС-формотеролом или ИГКС/салметеролом в исследовании RELIEF (из 18 124 с БА 5 436 пациентов на этой терапии). Формотерол по потребности значительно снижал риск обострений

по сравнению с сальбутамолом по потребности у пациентов, получавших базисную терапию комбинацией ИГКС/формотерол, но этого не было при терапии комбинацией ИГКС/салметерол. Больше нежелательных явлений наблюдалось при поддерживающей терапии ИГКС/салметеролом плюс формотерол по потребности [26].

Разработанная для лечения БА MART-терапия препаратами ИГКС/формотерол была исследована при ХОБЛ в сравнении с терапией фиксированными дозами флутиказона/салметерола пропионата. Всего было рандомизировано 195 пациентов, 103 – MART будесонид/формотерол и 92 с фиксированной дозой флутиказона/салметерола. Это первое исследование MART при ХОБЛ показало, что MART будесонид/формотерол может быть столь же эффективным, как и терапия фиксированными дозами флутиказона/салметерола, у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести при более низкой суточной дозе ИГКС и отсутствии различий в нежелательных реакциях [27].

В большом когортном исследовании, в которое было включено 13 316 пациентов с ХОБЛ, сравнивали риск развития пневмонии при применении ИГКС/ДДБА, содержащих мелкодисперсный флутиказон и экстрамелкодисперсный беклометазон. Повышение риска развития пневмонии было только для флутиказона, и авторы отметили, что существуют вариации подклассов ИГКС, которые следует тщательно учитывать при выборе лечения [28].

Научно-практический интерес к комбинации будесонид/формотерол сохраняется при лечении сочетания БА и ХОБЛ при дополнении терапии третьим компонентом – тиотропием. Исторически именно такое сочетание стало предшественником современных тройных комбинаций. По данным китайских исследователей, опубликованных в 2023 г., комбинация будесонид/формотерол с тиотропием бромидом при лечении сочетания БА и ХОБЛ значительно улучшала легочную функцию, функцию эндотелия и иммунный статус пациентов и способствовала восстановлению повреждений, вызванных перекисным окислением липидов в сыворотке крови [29].

Комбинация будесонид/формотерол была изучена и в период коронавирусной пандемии COVID-19. Проспективное наблюдательное исследование было проведено у пациентов с легкой формой COVID-19, у которых при поступлении отмечался кашель ≥ 8 баллов. При сравнении с контрольной группой у пациентов, получавших будесонид/формотерол через дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) на 3-й и 7-й день, имелось значимое снижение кашля в сравнении с контрольной группой и потребности в противокашлевых средствах [30].

Среди предупреждений в отношении применения ИГКС/ДДБА в респираторной медицине показательны результаты исследования беклометазона/формотерола в исследовании FORZA при бронхоэктазиях, не связанных с муковисцидозом. Авторы отметили, что при отсутствии у пациентов ХОБЛ или БА эта комбинация не уменьшала кашель или не давала других преимуществ. В связи с возникновением значительно большего количества нежелательных явлений следует соблюдать осторожность при назначении ИГКС/ДДБА этим пациентам [31].

Метаанализ, посвященный сравнению фиксированных доз флутиказона пропионата/салметерола два раза в день с только ИГКС и другими сочетаниями ИГКС/ДДБА, в т. ч. с терапией в режиме MART с точки зрения улучшения качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), показал значимое преимущество в сравнении с плацебо, тогда как с MART-режимом эффект был аналогичным [32].

В 32-недельном проспективном многоцентровом слепом параллельном рандомизированном исследовании, проведенном в десяти клиниках по лечению тяжелой астмы в Ирландии, Северной Ирландии и Англии, применили цифровые технологии (оценка правильности ингаляции и цифровая пикфлоуметрия в основной группе) при лечении комбинацией флутиказон/салметерол. На 32-й нед. увеличение дозы препарата понадобилось 14% пациентов основной группы и 32% – контрольной ($p = 0,0015$), более того, 11% в основной и 21% в контрольной была начата биологическая терапия. На 20–32-й нед. приверженность составила 64,9% в активной группе и 55,5% в контрольной группе ($p = 0,0012$). Авторы сделали заключение, что применение флутиказона/салметерола под контролем цифровых технологий привело к небольшому улучшению приверженности лечению и значительному снижению нагрузки на лечение [33].

Эффективность оригинальных лекарственных форм флутиказона/салметерола была доказана во многих рандомизированных исследованиях, и в настоящее время интерес к этой комбинации подтверждается внедрением в практику воспроизведенных препаратов. Так, в Польше в многоцентровом исследовании, в котором приняли участие 2 037 взрослых амбулаторных пациентов с астмой, оценили генерическую форму флутиказона/салметерола в порошковом ингаляторе. За время наблюдения (86 ± 30 дней) процент больных с контролируемой БА увеличился с 35,5% при первом посещении до 86,5% при третьем посещении ($p < 0,001$), приверженность превышала 95% [34].

В 2019 г. FDA одобрило применение другого генерика флутиказона/салметерола в оригинальном порошковом ингаляторе, и недавно были опубликованы результаты его сравнения при ХОБЛ с оригинальным препаратом с порошковой доставкой. Было сопоставлено 10 012 пациентов с ХОБЛ, выровненных по принципу «копия – пара». Было показано, что использование дженерика и патентованного препарата флутиказона/салметерола при ХОБЛ имело аналогичную эффективность и безопасность [35].

Наряду с созданием полных копий – генериков, проводится работа по совершенствованию лекарственной формы флутиказона/салметерола, например на основании создания нанокapsул на основе L-лизина, способных инкапсулировать два активных вещества и демонстрировать наилучшие аэродинамические характеристики, превосходя доставленную дозу оригинального препарата [36].

Дискуссия о применении ИГКС/ДДБА на постоянной основе, сочетанно или по потребности сопровождается

фундаментальными обоснованиями. Препараты, применяемые для лечения БА и ХОБЛ, метаболизируются и оказывают терапевтическое действие одновременно при условии, что концентрация препарата находится в пределах терапевтического окна. Изоформы CYP3A цитохрома P450 метаболизируют ИГКС, например, при применении флутиказона/салметерола. Оптимальные дозы назначаются точно с учетом таких факторов, как возраст, пол, раса и генетические особенности, поскольку они влияют на метаболизм лекарств. Как правило, ИГКС работают путем перемещения глюкокортикоидных рецепторов в ядро из цитозоля. Механизм потенцируется β -агонистами, и это потенцирует противовоспалительный эффект, который становится больше, чем у каждого из двух препаратов по отдельности. ИГКС, кроме того, вызывают большую продукцию β -рецепторов, активируя гены β -рецепторов. Авторы указали на то, что, как только это происходит, далее нет необходимости увеличивать дозу ИГКС [37]. Эти данные обосновывают т. н. вторую ветку в лечении БА без дополнительных доз ИГКС/ДДБА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время для лечения пациентов с БА и ХОБЛ согласованы четко прописанные алгоритмы терапии на основании хорошо изученных препаратов, данные об эффективности и безопасности которых имеют строгую доказательную базу. Но, как следует из данного обзора, далеко не все пациенты получают терапию, соответствующую международным руководствам и клиническим рекомендациям, и одна из причин – дороговизна лечения и недоступность препаратов. В текущих условиях возникают ситуации, когда пациент вынужден отменить лечение, но не по причине недостаточной эффективности или безопасности, а из-за отсутствия препарата вследствие ухода ряда западных фармацевтических компаний с российского рынка.

В этом направлении в России создан полный ряд воспроизведенных лекарственных средств, который обеспечивает своевременное импортозамещение. Именно этим препаратам в настоящее время отдается предпочтение на тендерах при лекарственном обеспечении учреждений, работающих по программе обязательного медицинского страхования. В первую очередь это снижение зависимости от поставок из-за рубежа, постоянное наличие этих препаратов и снижение затрат как государства, так и населения при их покупках. Так, фиксированная комбинация беклометазон/формотерол выпускается в форме аэрозоля посредством ДАИ в дозировке, аналогичной оригинальному препарату (Респикомб Эйр).

Фиксированная комбинация флутиказон/салметерол также выпускается в виде дозированного аэрозоля в двух дозировках и в виде порошкового ингалятора в трех дозировках, подобно оригинальному препарату (Респисальф Эйр и Респисальф).

Фиксированная комбинация будесонид/формотерол выпускается в трех дозировках, принятых в мировой практике, в виде капсульного порошкового

ингалятора (Респифорб). Производство этих комбинаций на территории России ведет резидент ОЭЗ «Дубна» – компания «ПСК Фарма».

Компанию-производителю удалось воспроизвести данные фиксированные комбинации, подобранные устройством доставки, максимально обеспечив респираторную фракцию, сопоставимую с оригинальным ингалятором. Тем самым обеспечивается эффективность и безопасность лечения, не отличимая при переводе пациентов на Респифорб, Респисальф, Респисальф Эйр и Респикомб Эйр с оригинального препарата, получаемого ранее.

И наша задача на текущем этапе – обеспечить осведомленность как практических врачей, так и пациентов о наличии отечественных препаратов, которые могут быть хорошей заменой дорогостоящим импортным аналогам. Благодаря этому в современных условиях импортозамещения в России созданы условия для реализации обеих линий ведения пациентов с БА, а также ведения пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией. 

Поступила / Received 08.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2023

Принята в печать / Accepted 15.09.2023

Список литературы / References

- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest*. 2001;120(1):258–270. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.258>.
- Paggiaro PL, Giannini D, Di Franco A, Testi R. Comparison of inhaled salmeterol and individually dose-titrated slow-release theophylline in patients with reversible airway obstruction. European Study Group. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1689–1695. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09081689>.
- Perera BJ. Salmeterol multicentre asthma research trial (SMART): interim analysis shows increased risk of asthma related deaths. *Ceylon Med J*. 2003;48(3):99. <https://doi.org/10.4038/cmj.v48i3.3362>.
- Williams C. Cause of death in the SMART Trial. *Chest*. 2006;130(3):929–930. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.929-a>.
- Визель АА, Визель ИЮ. Хроническая обструктивная болезнь легких – от истоков к современности (исторический обзор литературы). *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(2):42–49. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49>.
Vizel AA, Vizel IYu. Chronic obstructive pulmonary disease – ab initio till present (historical literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(2):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генпе НА и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пулмонология*. 2022;32(3):393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevsky AS, Vasilyeva OS, Geppe NA et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
- Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A Practical guide to implementing SMART in asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1 Suppl.):31–38. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.011>.
- Ненасева НМ. Концепция «противовоспалительный бронхолитик»: гармония между потребностями пациента и целями врача при бронхиальной астме любой степени тяжести. *Практическая аллергология*. 2021;(1):8–16. https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_8-16.
Nenasheva NM. The concept of “anti-inflammatory bronchodilator”: the harmony between the needs of the patient and the goals of the doctor in bronchial asthma of any severity. *Practical Allergology*. 2021;(1):8–16. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_8-16.
- Демко ИВ, Мамаева МГ, Собко ЕА, Крапошина АЮ, Гордеева НВ. Клинический опыт применения будесонида/формотерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2021;(16):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-26-31>.
Demko IV, Mamaeva MG, Sobko EA, Kraposhina AY, Gordееva NV. Clinical experience of using formoterol/budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-26-31>.
- Aryani T, Rahmawati RK, Cinyadewi NP, Puspitasari AD, Rasyid AN, Samirah. Patterns of bronchodilator therapy in asthmatic outpatients. *J Public Health Afr*. 2023;14(Suppl. 1):2533. <https://doi.org/10.4081/jphia.2023.2533>.
- Vinnikov D, Raushanova A, Mukatova I, Nurpeissov T, Kushekbayeva A, Toxarina A et al. Asthma control in Kazakhstan: need for urgent action. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02287-2>.
- Nishi MK, Akter S, Tania JJ, Shams N, Khatun S. Use of Drugs considering route of administration on drug prescription pattern for bronchial asthma in a tertiary level hospital. *Mymensingh Med J*. 2023;32(1):73–75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36594304>.
- Salciccioli JD, Israel E. As-needed inhaled corticosteroids as add-on therapy versus SMART therapy: an evolving understanding of the two approaches in the management of moderate-to-severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2023;29(3):209–214. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000961>.
- Larenas-Linnemann D, Romeo J, Ariue B, Oppenheimer J. American College of Allergy, Asthma and Immunology members' preferred steps 1 to 3 asthma maintenance and reliever therapy and incomplete insurance coverage indicated as main practice hurdle. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(4):451–457. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.05.036>.
- Krings JG, Sekhar TC, Chen V, Blake KV, Sumino K, James AS et al. Beginning to address an implementation gap in asthma: clinicians' views of prescribing reliever budesonide-formoterol inhalers and SMART in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2767–2777. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.023>.
- Janson C, Melén E, de Fine Licht S, Telg G, Maslova E, Tran TN et al. Prescribing patterns of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in patients with asthma in Sweden. *Allergy*. 2023;78(8):2311–2314. <https://doi.org/10.1111/all.15710>.
- Günaydin FE, Ay P, Karakaya G, Ediger D. How do we manage asthma? Assessment of knowledge, attitude, and practice patterns among pulmonologists and allergists. *J Asthma*. 2023;60(1):130–138. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2033261>.
- Czira A, Banks V, Requena G, Wood R, Tritton T, Wild R et al. Characterisation of patients with chronic obstructive pulmonary disease initiating single-device inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonist dual therapy in a primary care setting in England. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001243. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001243>.
- Brattsand R, Selroos O. May a different kinetic mode explain the high efficacy/safety profile of inhaled budesonide? *Pulm Pharmacol Ther*. 2022;77:102167. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102167>.
- Varacca G, D'Angelo D, Glieca S, Cavalieri L, Piraino A, Quarta E et al. The impact of possible improper use on the performance in vitro of NEXThaler in comparison with Ellipta inhaler. *Eur J Pharm Sci*. 2023;183:106385. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106385>.
- Renner A, Marth K, Breyer-Kohansal R, Pohl W. Combined analysis of five non-interventional studies of the effectiveness, tolerability, and safety of the extrafine fixed dose beclomethasone/formoterol combination in the treatment of asthma in Austria. *Respir Med*. 2023;207:107097. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107097>.
- Титова ОН, Кузубова НА, Лебедева ЕС, Преображенская ТН. Эффект применения экстремелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол на ранней стадии формирования модели ХОБЛ. *РМЖ*. 2022;(2):16–20. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effekt_primeneniya_ekstramelkodispersnoy_kombinacii_beklometazonformoterol_naranney_stadii_formirovaniya_modeli_HOBL.
- Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES, Preobrazhenskaya TN. The effect of the use of an extrafine combination of beclomethasone/formoterol at an early stage of the formation of a COPD model breast cancer. *RMJ*. 2022;(2):16–20. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effekt_primeneniya_ekstramelkodispersnoy_kombinacii_beklometazonformoterol_naranney_stadii_formirovaniya_modeli_HOBL.
- Метельский СМ, Давидовская ЕИ, Нагорнов ИВ, Ермолкевич РФ, Богуш ЛС, Рузанов ДЮ, Воробьева ОИ. Место ингаляционных кортикостероидных препаратов в комплексной терапии ХОБЛ с позиций GOLD-2022. *Реценн*. 2022;25(5):660–673. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.009>.
Metelsky SM, Davidovskaya EI, Nagornov IV, Ermolkevich RF, Bogush LS, Ruzanov DY, Vorobieva OI. The place of inhaled corticosteroid drugs in the complex therapy of COPD from the standpoint of GOLD-2022.

- Recept.* 2022;25(5):660–673. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.009>.
24. Bakakos P, Chatziapostolou P, Katerelos P, Efstathopoulos P, Korkontzelou A, Katsaounou P. Extrafine beclometasone dipropionate/formoterol nexthaler on device usability, adherence, asthma control and quality of life. A panhellenic prospective, non-interventional observational study in patients with asthma—the NEXT-Step Study. *J Pers Med.* 2022;12(2):146. <https://doi.org/10.3390/jpm12020146>.
 25. Luo Z, Lucci G, Santoro L, Topole E, Mariotti F. Pharmacokinetic profile of beclometasone dipropionate/formoterol fumarate administered through a novel dry-powder inhaler in Chinese healthy volunteers. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;73–74:102129. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102129>.
 26. Reddel HK, Brusselle G, Lamarca R, Gustafson P, Anderson GP, Jorup C. Safety and effectiveness of as-needed formoterol in asthma patients taking inhaled corticosteroid (ics)-formoterol or ics-salmeterol maintenance therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2104–2114.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.046>.
 27. Muise S, Imkamp K, Seigers D, Halbersma NJ, Vonk JM, Luijk BHD et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment in patients with COPD. *Thorax.* 2023;78(5):451–458. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219620>.
 28. Price DB, Henley W, Cançado JED, Fabbri LM, Kerstjens HAM, Papi A et al. Interclass difference in pneumonia risk in copd patients initiating fixed dose inhaled treatment containing extrafine particle beclometasone versus fine particle fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:355–370. <https://doi.org/10.2147/COPD.S342357>.
 29. Jiang T, Li P, Wang Y. Effect of budesonide formoterol combined with tiotropium bromide on pulmonary function and inflammatory factors in patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2023;51(4):131–138. <https://doi.org/10.15586/aei.v51i4.876>.
 30. Samajdar SS, Mukherjee S, Moitra S, Pal J, Joshi S, Tripathi SK. Effectiveness of budesonide formoterol fixed-dose combination MDI in reducing cough symptoms in COVID-19 patients: A real-world evidence study. *Lung India.* 2023;40(2):107–111. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_268_22.
 31. van der Veer T, de Koning Gans JM, Braunstahl GJ, Pieters ALP, van den Berg JMW, Hoek RAS et al. The effect of beclomethasone-formoterol versus placebo on chronic cough in patients with non-CF bronchiectasis: the FORZA randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2023;61(6):2300186. <https://doi.org/10.1183/13993003.00186-2023>.
 32. Maneechotesuwan K, Singh D, Fritscher LG, Dursunoglu NPGA, Phansalkar A, Aggarwal B et al. Impact of inhaled fluticasone propionate/salmeterol on health-related quality of life in asthma: A network meta-analysis. *Respir Med.* 2022;203:106993. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106993>.
 33. Hale EM, Greene G, Mulvey C, Mokoka MC, van Boven JFM, Cushen B et al.; INCA Research Team. Use of digital measurement of medication adherence and lung function to guide the management of uncontrolled asthma (INCA Sun): a multicentre, single-blinded, randomised clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):591–601. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00534-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00534-3).
 34. Doniec Z, Olszanecka-Glinianowicz M, Hantulik P, Almgren-Rachtan A, Chudek J. The assessment of effectiveness, tolerance, and patient satisfaction with the use of a new fixed-dose combination product, containing salmeterol and fluticasone propionate, Salflumix Easyhaler® in the treatment of asthma in the daily clinical practice. *J Asthma.* 2023;60(4):754–760. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2093220>.
 35. Feldman WB, Kesselheim AS, Avorn J, Russo M, Wang SV. Comparative effectiveness and safety of generic versus brand-name fluticasone-salmeterol to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2023;176(8):1047–1056. <https://doi.org/10.7326/M23-0615>.
 36. Alyami MH, Dahmash EZ, Ali DK, Alyami HS, AbdulKarim H, Alsudir SA. Novel fluticasone propionate and salmeterol fixed-dose combination nano-encapsulated particles using polyamide based on L-Lysine. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(3):321. <https://doi.org/10.3390/ph15030321>.
 37. Mills H, Acquah R, Tang N, Cheung L, Klenk S, Glassen R et al. Biochemical behaviours of salmeterol/fluticasone propionate in treating asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). *Emerg Med Int.* 2022;2022:2593740. <https://doi.org/10.1155/2022/2593740>.

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Буллерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195 447; lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Буллерова, д. 49; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Information about authors:

Alexander A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAE, Associate Professor of the Department of Phthysiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tatpulmo@mail.ru

Вакцинация как инструмент влияния на течение хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом

Г.Л. Игнатова, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Е.В. Блинова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>, blinel@mail.ru

В.Н. Антонов, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>

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

Резюме

Введение. Повторные обострения играют ведущую роль в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), способствуя увеличению числа госпитализаций, снижению вентиляционной функции легких, повышению летальных исходов.

Цель. Проанализировать клиническую эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в течение 5 лет наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты (n = 113) с ХОБЛ и СД2. Основными параметрами для оценки эффективности вакцинации явились количество обострений ХОБЛ, в т. ч. тяжелых, потребовавших госпитализации пациентов, частота развития пневмоний, динамика степени тяжести одышки с использованием модифицированной шкалы одышки (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), динамика изменений лабораторных показателей и прогностических индексов BODEX, e-BODE, DOSE, ADO, CODEX. Для вакцинопрофилактики использовалась пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина.

Результаты. Установлено, проведение вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ и СД2 позволяет не только достоверно снизить количество обострений ХОБЛ (в 2,7 раза), сократить частоту эпизодов развития внебольничной пневмонии (в 8 раз) и значительно уменьшить количество госпитализаций, но и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы с сохранением клинической эффективности в течение 5-летнего периода наблюдения. Динамика показателей прогностических индексов в группе вакцинированных пациентов достоверно подтверждает эффективность программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и выживаемость больных с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Выводы. Результаты проведенного исследования подтверждают, что вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции достоверно снижает риск развития таких нежелательных событий, как обострения ХОБЛ, пневмонии, госпитализации, и позволяет стабилизировать течение не только ХОБЛ, но и сопутствующего СД2 и тем самым улучшить прогноз для пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа, вакцинопрофилактика, прогноз

Для цитирования: Игнатова ГЛ, Блинова ЕВ, Антонов ВН. Вакцинация как инструмент влияния на течение хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2023;17(20):36–43. <https://doi.org/10.21518/ms2023-338>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vaccination as a tool for influencing the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with diabetes mellitus

Galina L. Ignatova, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Elena V. Blinova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>, blinel@mail.ru

Vladimir N. Antonov, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>

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

Abstract

Introduction. Repeated exacerbations play a leading role in the progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), contributing to an increase in the number of hospitalizations, a decrease in ventilation function of the lungs, and an increase in deaths.

Aim. To analyze the clinical efficacy of pneumococcal disease vaccine prophylaxis in patients with COPD in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) during 5 years of follow-up.

Materials and methods. The study included patients (n = 113) with COPD and type 2 DM. The main parameters for evaluating the effectiveness of vaccination were the number of COPD exacerbations, including severe, requiring hospitalization of patients, the incidence of pneumonia, the dynamics of the severity of shortness of breath using the Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC, the volume of forced exhalation in 1 second (FEV₁), the dynamics of changes in laboratory indicators and prognostic indices BODEX, e-BODE, DOSE, ADO, CODEX. Pneumococcal conjugate 13-valent vaccine was used for vaccinoprophyllaxis.

Results. It has been established that vaccination against pneumococcal disease in patients with COPD and type 2 DM allows not only to significantly reduce the number of COPD exacerbations (by 2.7 times), reduce the frequency of episodes of community-acquired pneumonia (by 8 times) and significantly reduce the number of hospitalizations, but also stabilize the main functional indicators of the respiratory system while maintaining clinical effectiveness during the 5-year follow-up period. The dynamics of prognostic indices in the group of vaccinated patients reliably confirms the effectiveness of pneumococcal disease vaccine prophylaxis programs and the survival rate of patients with a combination of COPD and type 2 DM.

Conclusion. The results of the study confirm that the vaccine prophylaxis of pneumococcal infection significantly reduces the risk of such undesirable events as exacerbations of COPD, pneumonia, hospitalization, and allows to stabilize the course of not only COPD, but also concomitant type 2 diabetes mellitus and thereby improve the prognosis for patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, vaccinoprophyllaxis, prognosis

For citation: Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN. Vaccination as a tool for influencing the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with diabetes mellitus. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(20):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-338>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время остается одной из значимых проблем глобального здравоохранения¹. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. ХОБЛ стала причиной летального исхода 3,22 млн человек, за период с 2007 по 2017 г. количество смертей выросло на 17,5% [1]. Эксперты GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) прогнозируют рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ в ближайшие десятилетия из-за продолжающегося воздействия факторов риска и старения населения планеты [2].

Доказано, что коморбидная патология у пациентов с ХОБЛ оказывает значительное негативное влияние на качество жизни больных, частоту обострений и выживаемость [3]. Результаты ряда эпидемиологических исследований демонстрируют, что СД2 не только является одним из частых коморбидных состояний при ХОБЛ, но отмечается рост распространенности сочетания данных заболеваний [4–6]. Доказано, что ХОБЛ на фоне СД протекает заметно тяжелее: выше частота обострений и госпитализаций, более выражены признаки дыхательной недостаточности, быстрее развивается тяжелая легочная гипертензия, значительное повышение смертности больных ХОБЛ при плохом контроле гликемии [7–9].

S. pneumoniae не только является ведущим возбудителем внебольничной пневмонии [10], но и выступает основным этиологическим фактором инфекционного обострения ХОБЛ [11]. Накопленный и мировой, и отечественный опыт использования программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13) убедительно доказывает ее эффективность у пациентов с ХОБЛ в сочетании с другими хроническими заболеваниями [12, 13].

Цель исследования – анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции в течение 5 лет у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты (n = 113), получавшие в 2013–2019 г. лечение или наблюдение в ГБУЗ «Областная клиническая больница №4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре г. Челябинска с установленным диагнозом «ХОБЛ» (на основании критериев GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013–2019 гг.) и наличием сопутствующего СД2 в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (5-й выпуск, 2011 г.) и классификацией Всемирной организации здравоохранения (1999–2013 гг.). Критериями включения являлись подписанное информированное согласие на участие в исследовании, наличие клинических диагнозов ХОБЛ и СД2. Всем пациентам проводилась стандартная оценка демографических, антропометрических показателей, индекса массы тела (ИМТ) по общепринятой формуле, статуса и индекса курения, сбор жалоб и данных анамнеза на основании первичной медицинской документации. Степень выраженности одышки оценивалась с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского совета (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC) в баллах от 0 до 4. Оценка степени насыщения крови кислородом (SpO₂) проводилась с помощью пульсоксиметра Choice Mmed (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd.). Исследование функции внешнего дыхания проводилось в стабильную фазу заболевания при помощи спирометрии с проведением бронходилатационного теста (спирограф Microlab, MicroMedical Ltd., Великобритания) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [14]. Толерантность к физическим нагрузкам исследовалась при помощи теста с 6-минутной ходьбой (6-МШТ), пройденная дистанция использовалась при последующем расчете прогностических индексов. Лабораторные исследования проводились вне обострения ХОБЛ и включали оценку уровня глюкозы крови, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Для вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-reports>.

использовалась полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина (ПКВ-13). Длительность исследования составила 5 лет.

Основными параметрами анализа эффективности вакцинации являлись: ежегодная оценка количества обострений ХОБЛ, частота развития пневмоний, число госпитализаций, степень тяжести одышки (mMRC), функция внешнего дыхания (ОФВ₁), уровень маркеров воспаления (СРБ, фибриноген), показатели углеводного обмена (глюкоза крови, HbA1c).

Для оценки течения и выживаемости пациентов с ХОБЛ рассчитывались несколько многомерных прогностических индексов: BODEX (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exacerbations – ИМТ, обструкция, одышка, обострения), e-BODE (Exacerbations, Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise – обострения, ИМТ, обструкция, одышка, физическая активность), DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbations – одышка, обструкция, курение, обострения), ADO (Age, Dyspnea, Obstruction – возраст, одышка, обструкция). Индексы включали в себя следующие параметры:

- возраст;
- ИМТ;
- табакокурение;
- частота обострений;
- степень одышки по шкале mMRC;
- ограничение воздушного потока (ОФВ₁);
- пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ.

Индекс коморбидности Charlson представляет собой систему оценки наличия тяжелых распространенных хронических заболеваний в соответствии с возрастом пациента. Сопутствующей патологии присваивается определенное количество баллов, из них 1 балл добавляется на каждое десятилетие возраста, если пациент старше 40 лет. Индекс CODEX еще один инструмент для оценки влияния сопутствующих заболеваний на прогноз у пациентов с ХОБЛ. Данный многомерный индекс включает в себя индекс коморбидности Charlson, степень

- **Таблица 1.** Общая характеристика групп пациентов
- **Table 1.** General characteristics of patient groups

Показатель	ХОБЛ + СД2 + ПКВ13	ХОБЛ + СД2 без вакцинации
	1-я группа	2-я группа
Число пациентов, n	57	56
Возраст, годы (95% ДИ)	60,23 (54,86; 65,6)	60,61 (55,27; 65,95)
ИМТ, кг/м ² (95% ДИ)	31,3 (29,22; 33,38)	31,28 (29,15; 33,41)
Стаж ХОБЛ, лет (95% ДИ)	6,82 (5,68; 7,96)	6,96 (5,6; 8,32)
Стаж СД2, лет (95% ДИ)	5,67 (4,28; 7,06)	5,74 (3,93; 7,55)
II стадия (GOLD)	9 (15,8%)	9 (16,1%)
III стадия (GOLD)	41 (71,9%)	39 (69,6%)
IV стадия (GOLD)	7 (12,3%)	8 (14,3%)
ИК, пачка/лет	40,81 (35,55; 46,07)	40,97 (35,66; 46,28)

Примечание. ИК – индекс курения.

обструкции дыхательных путей, степень тяжести одышки и количество обострений ХОБЛ.

Включенные в исследование пациенты (n = 113) были разделены на две группы: 1-я группа (n = 57) – больные с сочетанием ХОБЛ и СД2, вакцинированные ПКВ13, средний возраст составил 60,23 года (95% доверительный интервал – ДИ 54,86; 65,6), 2-я группа (n = 56) – пациенты с ХОБЛ и СД2, отказавшиеся от проведения вакцинации, средний возраст 60,61 года (ДИ 95% 55,27; 65,95).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica (версия 10.0 для Windows) с возможностью выполнения параметрического и непараметрического анализа. Использовались методы описательной статистики. Оценка различий между группами и подгруппами проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Достоверными считались различия при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная сравнительная характеристика наблюдаемых групп представлена в *табл. 1*.

Включенные в данное исследование группы пациентов были сопоставимы по возрасту, ИМТ, интенсивности курения, продолжительности и тяжести течения ХОБЛ, а также длительности СД2. Обращает на себя внимание, что СД был выявлен у пациентов, уже имеющих ХОБЛ.

Ведущими анализируемыми параметрами для оценки клинической эффективности вакцинопрофилактики в данном исследовании являлись частота обострений ХОБЛ и пневмоний, а также количество связанных с этими состояниями госпитализаций. Отличительной особенностью сочетанного течения ХОБЛ и СД2 является наличие частых тяжелых обострений, зачастую требующих госпитализации в отделения не только пульмонологического или терапевтического профиля, но и реанимации и интенсивной терапии. В группе вакцинированных пациентов через 1 год наблюдения в 2,7 раза снизилось число обострений ХОБЛ, а к 5-му году наблюдения – в 2,3 раза по сравнению с исходными показателями (*табл. 2*). Частота эпизодов развития пневмоний при проведении вакцинации против пневмококковой инфекции сократилась в 8 раз в первый год, а к концу пятилетнего периода наблюдения – в 5,3 раза (*табл. 2*). Снижение частоты обострений и количества пневмоний сопровождалось достоверным уменьшением числа госпитализаций пациентов, прошедших вакцинацию ПКВ13: в 1-й год в 8,1 раза, через 5 лет – 3,8 раза по сравнению с исходными данными (*табл. 2*).

В группе невакцинированных больных ХОБЛ с сочетанием с СД2 на фоне увеличения количества тяжелых обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций к концу пятого года наблюдения в 100% случаев были зарегистрированы летальные исходы. В структуре основных причин смерти в 55,4% (у 31 пациента) преобладали сердечно-сосудистые события: острый инфаркт миокарда с развитием кардиогенного шока, фатальные нарушения ритма сердца, тромбоз легочной артерии.

● **Таблица 2.** Динамика частоты обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций
 ● **Table 2.** Changes in exacerbation frequency in COPD, pneumonia and hospitalizations

Группа	Число пациентов, п	Число умерших, п	Количество обострений ХОБЛ в год						Количество пневмоний в год						Количество госпитализаций в год					
			Исходно		1-й год		Через 5 лет		Исходно		1-й год		Через 5 лет		Исходно		1-й год		Через 5 лет	
			Абс.	На 1 тыс.	Абс.	На 1 тыс.	Абс.	На 1 тыс.	Абс.	На 1 тыс.	Абс.	На 1 тыс.	Абс.	На 1 тыс.	Абс.	На 1 тыс.	Абс.	На 1 тыс.	Абс.	На 1 тыс.
			1		2		3		1		2		2		1		2		3	
1-я	57	2	112	1 964,9	41	719,3	49	890,1	32	561,4	4	70,2	6	109,1	65	1 140,4	8	140,4	17	309,1
2-я	56	56	110	1 964,3	168	3 294,1			31	553,6	38	745,1			63	1 125	72	1 411,8		
Достоверность различий между группами					$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$	

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, р – достоверность различий между группами.

На втором месте причиной летального исхода явилась тяжелая внебольничная пневмония – 26,8% (у 15 больных). В остальных случаях непосредственной причиной смерти была прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность – 17,85%. В группе прошедших вакцинацию ПКВ13 за 5 лет наблюдения умерли два пациента в результате прогрессирования легочно-сердечной недостаточности.

Для анализа клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции проводилась оценка степени выраженности одышки (mMRC) и тяжести бронхиальной обструкции по показателю $ОФВ_1$. В группе вакцинированных пациентов уровень одышки достоверно снизился в первый год наблюдения и оставался таковым в течение 5 лет наблюдения (табл. 3). Уменьшение тяжести одышки после иммунизации ПКВ13 подтверждалось и положительной динамикой $ОФВ_1$: статистически значимое улучшение бронхиальной проходимости фиксировалось уже в первый год после вакцинации с сохранением достигнутого уровня в течение 5 лет. Одновременно с уменьшением выраженности одышки и стабилизацией функции внешнего дыхания наблюдалось достоверное увеличение степени насыщения крови кислородом (SpO_2), что свидетельствует о замедлении прогрессирования дыхательной недостаточности в данной группе наблюдения. В группе больных, отказавшихся от вакцинации, отмечалось не только нарастание тяжести одышки

с одновременным снижением $ОФВ_1$, но и значимое прогрессирование дыхательной недостаточности (табл. 3).

В настоящее время имеются доказательства, что именно хроническое системное воспаление является основным патофизиологическим фактором, объединяющим ХОБЛ и СД [15, 16]. В настоящем исследовании были проанализированы лабораторные показатели состояния углеводного обмена (концентрация глюкозы в крови, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)) и маркеры системного воспаления (концентрация С-реактивного белка (СРБ), уровень фибриногена, содержание ИЛ-6).

Для сочетанного течения ХОБЛ и СД2 характерно наличие частых, нередко тяжелых обострений, что сопровождается высоким уровнем таких маркеров системного воспаления, как СРБ и фибриноген. В группе вакцинированных пациентов через 1 год отмечается достоверное снижение показателей СРБ и фибриногена с сохранением в течение 5 лет наблюдения (табл. 4). Снижение частоты инфекционных обострений благоприятно отразилось на состоянии углеводного обмена – статистически значимо улучшились показатели гликемии и содержание HbA1c в течение всего периода наблюдения (табл. 5).

Многомерные прогностические индексы широко используются для оценки течения и выживаемости пациентов ХОБЛ в отдаленном периоде наблюдения. Индекс BODE продемонстрировал хорошее прогностическое значение во многих исследованиях [17, 18], однако

● **Таблица 3.** Клинико-функциональные показатели в исследуемых группах
 ● **Table 3.** Clinical and functional test scores in the study groups

Показатель	ХОБЛ + СД2 + ПКВ13			ХОБЛ + СД2 без вакцинации			p
	1-я группа (n = 57)			2-я группа (n = 56)			
	Исходно	1-й год	Через 5 лет	Исходно	1-й год	Через 5 лет	
	1	2	3	4	5	6	
Степень одышки, баллы (95% ДИ)	2,94 (2,69; 3,19)	2,26 (2,02; 2,5)	2,72 (2,4; 3,04)	2,92 (2,53; 3,31)	3,43 (2,93; 3,93)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
$ОФВ_1$, % (95% ДИ)	38,83 (32,64; 45,02)	40,93 (35,63; 46,23)	40,27 (34,14; 46,4)	38,64 (32,29; 44,99)	23,47 (17,56; 29,38)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
SpO_2 , % (95% ДИ)	93,69 (93,45; 93,93)	95,01 (94,9; 95,12)	94,67 (94,53; 94,81)	93,56 (93,41; 93,71)	90,94 (90,64; 91,24)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$

Примечание. $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду; SpO_2 – степень насыщения крови кислородом.

- **Таблица 4.** Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах
- **Table 4.** Changes in laboratory test results in the study groups

Показатель	ХОБЛ + СД2 + ПКВ13			ХОБЛ + СД2 без вакцинации			p
	1-я группа (n = 57)			2-я группа (n = 56)			
	Исходно	1-й год	Через 5 лет	Исходно	1-й год	Через 5 лет	
	1	2	3	4	5	6	
Глюкоза крови, ммоль/л (95% ДИ)	9,95 (8,92; 10,98)	7,4 (6,64; 8,16)	7,9 (7,07; 8,73)	9,87 (8,66; 11,08)	10,94 (9,14; 12,74)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
НbA1C, % (95% ДИ)	8,2 (8,02; 8,38)	7,75 (7,54; 7,96)	7,81 (7,64; 7,98)	8,27 (7,99; 8,55)	8,49 (8,36; 8,62)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
СРБ, мг/л (95% ДИ)	6,93 (5,87; 7,99)	5,08 (4,79; 5,37)	5,36 (4,76; 5,96)	6,94 (5,83; 8,05)	7,92 (6,71; 9,13)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
Фибриноген, г/л (95% ДИ)	4,89 (4,56; 5,22)	4,45 (4,24; 4,66)	4,57 (4,28; 4,86)	4,88 (4,62; 5,14)	5,19 (4,85; 5,53)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
ИЛ-6, пг/мл (95% ДИ)	14,3 (10,53; 18,07)		6,87 (5,59; 8,15)				$p_{1-3} < 0,05$

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ПКВ13 – полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина; НbA1C – гликированный гемоглобин; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий.

- **Таблица 5.** Динамика прогностических индексов в исследуемых группах
- **Table 5.** Changes in prognostic indices in the study groups

Индекс	Исходно		1-й год		Через 5 лет	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
BODEX	5,7 (4,54; 6,86)	5,72 (4,29; 7,15)	4,94 (3,75; 6,13)	8,1 (7,18; 9,02)	5,5 (3,99; 7,01)	
e-BODE	7,96 (7,03; 8,89)	7,92 (7,01; 8,83)	5,28 (4,43; 6,13)	8,79 (7,85; 9,73)	5,64 (4,7; 6,58)	
DOSE	5,38 (4,44; 6,32)	5,36 (4,13; 6,59)	3,3 (2,27; 4,33)	7,23 (6,33; 8,13)	4,19 (3,21; 5,17)	
ADO	4,88 (3,84; 5,92)	4,83 (3,81; 5,85)	4,23 (3,33; 5,13)	5,77 (4,82; 6,72)	4,68 (3,63; 5,73)	
ИК Charlson	7,34 (6,16; 8,52)	7,69 (6,53; 8,85)	7,78 (6,71; 8,85)	8,6 (7,71; 9,49)	8,5 (7,47; 9,53)	
CODEX	6,59 (5,36; 7,82)	6,52 (5,28; 7,76)	5,26 (4,21; 6,31)	7,09 (5,78; 8,4)	5,53 (4,37; 6,69)	
Достоверность различий			$p_{1-2} < 0,05$			

Примечание. BODE (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) – ИМТ, обструкция, одышка, физическая активность; e-BODE (Exacerbation, Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) – обострения, ИМТ, обструкция, одышка, физическая активность; DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation) – одышка, обструкция, курение, обострения; ADO (Age, Dyspnea, Obstruction) – возраст, одышка, обструкция; ИК Charlson – индекс коморбидности Charlson; CODEX (Comorbidity, Obstruction, Dyspnea, Exacerbations) – индекс коморбидности, обструкция, одышка, обострения.

не учитывает частоту обострений ХОБЛ, которые играют важную роль в естественном течении заболевания. В настоящее время предложены модификации индекса BODE, такие как BODEX и e-BODE, которые показали более высокую прогностическую ценность у больных ХОБЛ [19]. В группе пациентов, прошедших вакцинацию ПКВ13, зарегистрировано достоверное снижение анализируемых индексов в первый год с сохранением тенденции в течение 5 лет наблюдения.

Особое внимание уделяется коморбидным состояниям при ХОБЛ, т. к. они в значительной мере влияют на прогноз пациентов. Исходно у всех наблюдаемых пациентов были зафиксированы высокие показатели индекса коморбидности Charlson и увеличение в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о прогрессировании и ХОБЛ, и СД2. Индекс CODEX используется для оценки влияния сопутствующих заболеваний на прогноз больных ХОБЛ. В группе вакцинированных

ПКВ13 пациентов индекс CODEX достоверно ниже как в первый год, так и в течение пяти лет по сравнению с исходным уровнем. Динамика представленных многомерных прогностических индексов доказывает позитивное влияние использования вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на прогноз и выживаемость пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время сопутствующий СД рассматривается как одна из основных причин тяжелого течения ХОБЛ [20]. Доказано, что хроническая гипергликемия способствует увеличению частоты инфекционных обострений, является фактором риска развития внебольничной пневмонии, приводит к росту острых коронарных событий и смерти больных с ХОБЛ [21, 22]. В представленной работе клиническое течение ХОБЛ в сочетании

с СД2 характеризовалось частыми повторными обострениями, развитием внебольничных пневмоний и госпитализациями на фоне высокого уровня активности системного воспаления и декомпенсации углеводного обмена, что согласуется с результатами отечественных и международных исследований [20, 23, 24].

Обострения у пациентов с ХОБЛ не только являются основным поводом обращения больных за медицинской помощью, что ведет к существенным экономическим расходам, но и оказывают негативное влияние на прогрессирование заболевания [25, 26]. Каждое последующее обострение, особенно тяжелое, сопровождающееся госпитализацией пациента, связано с неблагоприятным прогнозом в отношении выживаемости, в связи с чем предупреждение инфекционных обострений ХОБЛ является критически важным аспектом при ведении пациентов с данной патологией [11, 27]. Для пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 профилактика инфекционных обострений особенно значима, т. к. именно хроническая гипергликемия является существенным фактором повышенной склонности к инфекциям у данной категории пациентов [28]. Установлено, что наличие сопутствующей гипергликемии связано с худшим прогнозом при обострении ХОБЛ: риск смерти увеличивается на 7–15% на каждый 1 ммоль/л увеличения уровня глюкозы в крови [21, 29]. Плохой гликемический контроль напрямую связан с ухудшением основных функциональных показателей (ОФВ₁, ФЖЕЛ), что способствует прогрессированию дыхательной недостаточности, однако данные изменения могут улучшиться всего через 3 мес. после коррекции гипергликемии [22]. Проведенное исследование наглядно продемонстрировало, что использование ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ и СД2 позволяет достоверно не только снизить количество обострений ХОБЛ (в 2,7 раза), сократить частоту эпизодов развития внебольничной пневмонии (в 8 раз) и значительно уменьшить количество госпитализаций с сохранением клинической эффективности в течение 5-летнего периода наблюдения, но и улучшить показатели углеводного обмена на фоне снижения инфекционной нагрузки, что, в свою очередь, приводит к стабилизации функционального состояния респираторной системы.

Системное воспаление является ведущим патогенетическим механизмом, способствующим прогрессированию как ХОБЛ, так и СД. На фоне хронической гипергликемии происходит угнетение клеточного и гуморального иммунитета, усиление системного воспалительного ответа за счет избыточной продукции маркеров воспаления, в первую очередь СРБ, и провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [6]. При каждом повторном обострении ХОБЛ высокие уровни маркеров воспаления (СРБ, фибриноген, ИЛ-6) способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Применение вакцины против пневмококковой инфекции позволяет не только достоверно снизить частоту респираторных инфекций, но и повлиять на уровень системного воспаления, а следовательно, уменьшить вероятность развития кардиоваскулярных осложнений и улучшить выживаемость пациентов ХОБЛ в сочетании с СД2, в то время

как в группе не получивших вакцинацию ПКВ13 увеличение частоты тяжелых обострений ХОБЛ и пневмоний сопровождалось нарастанием активности системного воспаления и плохим гликемическим контролем СД, что в 100% случаев привело к летальным исходам к пятому году наблюдения.

Фундаментальным доказательством эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у лиц с СД стали данные исследования CAPITA, в котором эффективность ПКВ13 в отношении внебольничных пневмоний (вакцин-специфичных серотипов) составила 89,5% (ДИ 65,5–96,8) [12]. В настоящее время необходимость вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции лиц с СД отражена в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» (2022 г.) [28, 30].

Анализ маркеров прогрессирования и прогноза у пациентов ХОБЛ имеет большое клиническое значение. Многомерные индексы имеют хорошее прогностическое значение и широко используются для оценки течения ХОБЛ и выживаемости пациентов при длительном наблюдении [31, 32]. Учитывая тот факт, что обострения и коморбидные заболевания являются неотъемлемой составляющей ХОБЛ, прогностические индексы, включающие частоту обострений (BODEX, e-BODE, DOSE) и значимую сопутствующую патологию (CODEX), позволяют точнее оценить степень прогрессирования и прогноз для пациентов с ХОБЛ. Динамика показателей прогностических индексов в группе вакцинированных пациентов достоверно подтверждает эффективность программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и выживаемость больных с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Выводы

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- клиническое течение ХОБЛ в сочетании с СД2 характеризуется частыми обострениями ХОБЛ, высоким риском развития внебольничной пневмонии, повторными госпитализациями, что влечет за собой значительное увеличение количества летальных исходов;
- использование ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ и СД2 оказывает позитивное влияние на основные клинико-функциональные и лабораторные показатели на протяжении 5 лет наблюдения;
- вакцинация ПКВ13 приводит к достоверному снижению риска развития обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций, что позволяет стабилизировать течение не только ХОБЛ, но и сопутствующего СД2 и тем самым улучшить прогноз для пациентов;
- вакцинация против пневмококковой инфекции может быть использована как эффективный инструмент для контроля течения ХОБЛ у больных с СД2.



Поступила / Received 08.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2023
Принята в печать / Accepted 18.09.2023

Список литературы / References

- Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti A. Lung Health for All: Chronic Obstructive Lung Disease and World Lung Day 2022. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(6):669–671. <https://doi.org/10.1164/rccm.202207-1407ED>.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>.
- Manzotti E, Barclay L, Patel A, Hurst J. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(5):647–662. <https://doi.org/10.1586/ers.11.62>.
- Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of Comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2010;80(2):112–119. <https://doi.org/10.1159/000281880>.
- Ho T-W, Huang C-T, Ruan S-Y, Tsai Y-J, Lai F, Yu C-J. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease – The impact on mortality. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175794>.
- Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, Agudelo CW, Rodriguez Ortega R, Ahmed H et al. Mechanisms linking COPD to Type 1 and 2 diabetes mellitus: Is there a relationship between Diabetes and COPD? *Medicina.* 2022;58:1030. <https://doi.org/10.3390/medicina58081030>.
- Rambaran K, Bhagan B, Ali A, Ali F, Toolsie S, Lobin R et al. High prevalence of diabetes mellitus in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease in Trinidad, West Indies. *Turk Thorax J.* 2019;20(1):12–17. <https://doi.org/10.5152/TurkThoraxJ.2018.18036>.
- Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2010;15(6):918–922. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01781.x>.
- Недомолкина СА, Золоедов ВИ, Великая ОВ. Цитокины у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018;20(2):75–78. <https://doi.org/10.26787/nydra-2226-7425-2018-20-2>.
- Nedomolkina SA, Золоедов VI, Velikaya OV. Cytokines in patients with COPD in combination with type 2 diabetes mellitus. *Health and Education Millennium.* 2018;20(2):75–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydra-2226-7425-2018-20-2>.
- Harboe ZB, Dably T, Weinberger DM. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Invasive Pneumococcal Disease Incidence and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1066–1073. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu524>.
- Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2891–2908. <https://doi.org/10.2147/COPD.S139470>.
- Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine.* 2017;35(34):4444–4449. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.071>.
- Игнатова ГЛ, Антонов ВН. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2018;28(2):185–192. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192>.
- Ignatova GL, Antonov VN. Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2018;28(2):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192>.
- Чучалин АГ, Айсанов ЗР, Чикина СЮ, Черняк АВ, Калманова ЕН. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>. Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya.* 2014;(6):11–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
- Rogliani P, Luca D. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *COPD Res Pract.* 2015;1:3. <https://doi.org/10.1186/s40749-015-0005-y>.
- Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107(9):1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.001>.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005–1012. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(5):692–699. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.005>.
- Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1269–1274. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138507>.
- Peng Y, Zhong GC, Wang L, Guan L, Wang A, Hu K et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Pulmon Med.* 2020;20(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1178-y>.
- Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM et al. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61(4):287–289. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051029>.
- Lin CS, Liu CC, Yeh CC, Chang Y, Chung C, Lane H et al. Diabetes risks and outcomes in chronic obstructive pulmonary disease patients: two nationwide population-based retrospective cohort studies. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0181815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181815>.
- Gläser S, Kruger S, Merkel M, Bramlage P, Herth FJF. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus: A Systematic Review of the Literature. *Respiration.* 2015;89:253–264. <https://doi.org/10.1159/000369865>.
- Будневский АВ, Ромашов ББ, Полякова НВ, Малыш ЕЮ. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета. *Терапия.* 2016;1(5):36–41. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/32592>. Budnevskiy AV, Romashov BB, Polyakova NV, Malyshev EYu. Topical issues of pathogenesis, clinic and treatment of combination of chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus. *Therapy.* 2016;1(5):36–41. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/32592>.
- Arhipov V, Arhipova D, Miravittles M, Lazarev A, Stukalina E. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3255–3262. <https://doi.org/10.2147/COPD.S142997>.
- Lee J, Jung HM, Kim SK, Yoo KH, Jung K, Lee SH et al. Factors associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, based on big data analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):6679. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43167-w>.
- Костинов МП, Рыжов АА, Магаршак ОО, Жирова СН, Протасов АД, Ерофеев ЮВ и др. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):28–33. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31441>. Kostinov MP, Ryzhov AA, Magarshak OO, Zhirova SN, Protasov AD, Erofeev YuV et al. The clinical aspects of efficiency of the prevention of pneumococcal infection with vaccines in chronic obstructive pulmonary disease patients living in the West Siberian Region. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;86(3):28–33. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31441>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(1 Suppl):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th ed. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1 Suppl):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Koskela HO, Salonen PH, Romppanen J, Niskanen L. A history of diabetes but not hyperglycemia during exacerbation of obstructive lung disease has impact on long-term mortality: a prospective, observational cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006794. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006794>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. *Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации.* 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2.
- Corlateanu A, Plahotniuc A, Corlateanu O, Botnaru V, Bikov A, Mathioudakis AG et al. Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2021;185:106519. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106519>.
- Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstr Pulm Dis.* 2013;8:259–271. <https://doi.org/10.2147/COPD.S42769>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Л. Игнатова
 Концепция и дизайн исследования – Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов
 Написание текста – Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова
 Сбор и обработка материала – Е.В. Блинова, В.Н. Антонов
 Обзор литературы – Е.В. Блинова
 Перевод на английский язык – Е.В. Блинова
 Анализ материала – Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов
 Статистическая обработка – Е.В. Блинова, В.Н. Антонов
 Редактирование – Г.Л. Игнатова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Л. Игнатова

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina L. Ignatova
 Study concept and design – Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov
 Text development – Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova
 Collection and processing of material – Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov
 Literature review – Elena V. Blinova
 Translation into English – Elena V. Blinova
 Material analysis – Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov
 Statistical processing – Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov
 Editing – Galina L. Ignatova
 Approval of the final version of the article – Galina L. Ignatova

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64
Блинова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, старший научный сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; blinel@mail.ru
Антонов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, ведущий сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Internal Medicine, Institute of Additional Professional Education, Director of Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia
Elena V. Blinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine, Institute of Additional Professional Education, Senior Research Associate of Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; blinel@mail.ru
Vladimir N. Antonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Internal Medicine, Institute of Additional Professional Education, Lead Research Associate of Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Опыт применения омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

Е.В. Болотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

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

Л.В. Шульженко^{1,2}, larisa_shulzhenko@mail.ru

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

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

Резюме

Введение. Понимание сложной патофизиологии тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) привело к разработке персонализированной стратегии лечения с использованием генно-инженерных препаратов, основанной не только на тяжести заболевания, но и на специфических характеристиках пациента и эндотипах бронхиальной астмы.

Цель. Оценить эффективность применения препарата омализумаб у пациентов с ТБА.

Материалы и методы. Проспективное наблюдательное исследование (срок 12 мес.) с участием 39 пациентов с ТБА (20 женщин и 19 мужчин, средний возраст $47,7 \pm 14,2$ года), проходивших лечение в Краевой клинической больнице №1 им. профессора С.В. Очаповского. Всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат омализумаб.

Результаты. Уже через 6 мес. наблюдения отмечалось улучшение контроля астмы в виде увеличения среднего количества баллов по опроснику АСТ: 15,9 (1,19) vs 10,7 (3,19); уменьшения удельного веса пациентов с результатом по шкале АСТ ≤ 19 баллов на 15,6% (с 32 до 27 пациентов); уменьшения удельного веса пациентов с результатом по АСТ ≤ 15 баллов на 16%. В течение 12 мес. от начала лечения омализумабом было отмечено снижение обострений астмы независимо от исходного уровня IgE и эозинофилов, уменьшение количества дней нетрудоспособности на 68,9%, количества обращений за неотложной помощью на 50%, обращений за амбулаторной помощью к пульмонологу на 65,2%, количества госпитализаций на 63,6%, количества дней, проведенных в стационаре, на 49,2, зафиксировано достоверное снижение суточных доз ИГКС, пероральных ГКС, общего количества обострений, среднего балла по тесту АСТ у всех пациентов ($p = 0,01$).

Выводы. Использование препарата омализумаб у пациентов с ТБА в сочетании с различным спектром сенсibilизации позволило вывести лечение таких пациентов на качественно новый уровень, обеспечивающий выраженный клинический эффект за счет минимизации симптомов, прекращения обострений, повышения качества жизни. Важным является хороший профиль безопасности и переносимости, а также удобный режим применения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, моноклональные антитела, омализумаб, контроль астмы, аллергический ринит

Для цитирования: Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Шульженко ЛВ. Опыт применения омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2023;17(20):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-321>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using omalizumab in patients with severe bronchial asthma

Elena V. Bolotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

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

Larisa V. Shulzhenko^{1,2}, larisa_shulzhenko@mail.ru

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

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

Abstract

Introduction. New insights into the complex pathophysiology of severe asthma (SA) have led to the development of personalized treatment strategies using genetically engineered drugs, which is based not only on disease severity, but also on specific patient characteristics and asthma endotypes.

Aim. Evaluation of the effectiveness of omalizumab in patients with severe bronchial asthma (SBA).

Materials and methods. A prospective observational study (12 months) with the participation of 39 patients with TB (20 women and 19 men, average age 47.7 ± 14.2 years) who were treated at the Ochapovsky Regional Clinic Hospital of Krasnodar Region. All patients included in the study were prescribed the drug omalizumab.

Results. After 6 months of follow-up, there was an improvement in asthma control in the form of an increase in the average number of points according to the ACT questionnaire: 15.9 (1.19) vs 10.7 (3.19); a decrease in the proportion of patients with an ACT score of ≤ 19 points by 15.6% (from 32 patients to 27), a decrease in the proportion of patients with the result of the

ACT is less than 15 points by 16%. Within 12 months from the start of treatment with omalizumab, there was a decrease in asthma exacerbations regardless of the initial level of IgE and eosinophils, a decrease in the number of days of disability by 68.9%, the number of emergency calls by 50%, outpatient visits to a pulmonologist by 65.2%, the number of hospitalizations by 63.6%, the number of days spent in hospital – by 49.2, there was a significant decrease in daily doses of IGCS, oral GCS, the total number of exacerbations, the average score on the ACT test in all patients ($p = 0.01$).

Conclusions. Use of the drug omalizumab in patients with SBA, in combination with a different spectrum of sensitization, it was possible to bring the treatment of such patients to a qualitatively new level, providing a pronounced clinical effect by minimizing symptoms, stopping exacerbations, and improving the quality of life. It is important to have a good safety and portability profile, as well as a convenient application mode.

Keywords: severe bronchial asthma, monoclonal antibodies, omalizumab, asthma control, allergic rhinitis

For citation: Bolotova EV, Dudnikova AV, Shulzhenko LV. Experience of using omalizumab in patients with severe bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-321>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание респираторной системы, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, варьирующим по времени и интенсивности и проявляющимся переменной обструкцией дыхательных путей¹. В связи с неуклонным ростом заболеваемости, инвалидизации, смертности и связанных с этим финансовых затрат увеличивается глобальное бремя тяжелой БА (ТБА) [1]. В настоящее время доказано, что БА является гетерогенным заболеванием с несколькими фенотипами, которые вызваны различными патофизиологическими механизмами или эндотипами [1].

Неконтролируемая ТБА – это подтип ТБА, характеризующийся невозможностью достижения контроля над заболеванием даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных препаратов или возможностью его достижения только при использовании максимальных доз, включая регулярный прием малых доз пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). При рефрактерной ТБА в дыхательных путях, наряду с воспалительной реакцией, развиваются необратимые структурные изменения (в результате восстановительных процессов в ответ на хроническое воспаление), называемые ремоделированием бронхов [2, 3]. В этой связи пациенты с рефрактерной ТБА имеют повышенное количество госпитализаций, выраженные побочные эффекты пероральных ГКС, низкое качество жизни (КЖ), высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с пациентами с хорошо контролируемым заболеванием [1, 3]. В настоящее время улучшение понимания сложной патофизиологии ТБА привело к разработке персонализированной стратегии лечения с использованием генно-инженерных препаратов, основанной не только на тяжести заболевания, но и на специфических характеристиках пациента и эндотипах БА [1, 3–5].

Цель нашего исследования – оценить эффективность применения препарата омализумаб у пациентов с ТБА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное наблюдательное исследование пациентов с ТБА, проходивших лечение в Краевой клинической больнице №1 им. профессора С.В. Очаповского г. Краснодара. Срок наблюдения 12 мес. В исследование включено 39 пациентов (20 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составил $47,7 \pm 14,2$ года. Большинство пациентов (76,9%) имели одно сопутствующее аллергическое заболевание, 23,1% пациентов \geq двух аллергических заболеваний. Всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат омализумаб.

Омализумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с IgE, и показан для улучшения контроля у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Основной механизм действия омализумаба – снижение экспрессии высокоаффинных рецепторов IgE на воспалительных клетках и накопления эозинофилов в дыхательных путях [6–8].

Исходно при включении в исследование и через 12 мес. пациентам проводилось общеклиническое и специальное обследование, включавшее спирометрию, консультацию аллерголога, пульмонолога; анкетирование – определение уровня контроля над заболеванием при помощи АСТ-теста (Asthma Control Test); определение уровня тревоги и депрессии – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [9, 10]; учитывалась ежегодная частота обострений. Во время исследования пациенты ежедневно заполняли дневник с указанием симптомов и принимаемых лекарственных средств, после чего подсчитывались среднемесячные баллы.

Первичными конечными точками явились снижение числа обострений астмы в год, увеличение ОФВ1 и возможное снижение суточной дозы ИГКС в течение 12-месячного наблюдения. Вторичными точками – уменьшение клинических симптомов (подсчет баллов по шкале АСТ) и снижение среднесуточного потребления препаратов после 12 мес. лечения относительно исходных.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical

¹ Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: www.ginaasthma.org.

Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы Statistica 7,0 for Windows. Оценку значимости различий двух средних величин при нормальном распределении осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента, при отклонении от нормального распределения использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использован критерий χ^2 . Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно 82,1% (32) пациентов имели результат теста АСТ ≤ 19 баллов, в т. ч. АСТ ≤ 15 баллов – 64,0% (25) пациентов. За предыдущие 12 мес. 66,7% (26) пациентов сообщили о двух или более обострениях БА.

Согласно данным тестирования с использованием госпитальной шкалы HADS, исходно у 33,3% (13) пациентов выявлена клинически значимая депрессия, у 43,6% (17) – наличие тревожных расстройств, а 20,5% (8) пациентов имели смешанное тревожно-депрессивное расстройство. Выявлена средней силы отрицательная корреляция между количеством баллов по шкале АСТ и по шкале HADS ($r = -0,456$, $p = 0,001$).

Нами был проанализирован уровень эозинофилии в периферической крови пациентов: 35,9% (14) имели показатель ≥ 300 клеток/мкл. Повышенные уровни IgE (>700 МЕ/мл) отмечены у 30,8% (12) пациентов. Медиана общего уровня IgE составила 193,3 (101,6; 628,0) МЕ/мл, средний уровень IgE был достоверно выше у женщин, чем у мужчин (506,7 (168; 628,0) МЕ/мл vs 175,4 (1,1; 769,2) МЕ/мл соответственно, $p = 0,001$).

Среднее время приема препарата в когорте ставило $11,2 \pm 0,8$ мес. Двухнедельная частота дозирования имела место у 53,8% (21) пациентов, 4-недельная частота дозирования – у 46,2% (18). За период исследования 15,4% (6) пациентов изменили частоту дозирования с 2-недельной на терапию каждые 4 нед., а 10,2% (4) пациентов перешли с приема каждые 4 нед. на каждые 2 нед. Во время исследования средняя дозировка омализумаба составила 450 мг (кумулятивная доза 150, 3 000 мг/мес, независимо от частоты дозирования). Согласно дневниковым записям пациентов, 41% (16) из них пропустили одну дозу омализумаба; среди них статистически значимо выше встречались пациенты с более частым дозированием (22,2% против 57,1% у пациентов, получавших препарат каждые 2 и 4 нед. соответственно, $\chi^2 = 4,88$, $p = 0,002$).

Уже через 6 мес. наблюдения отмечалось улучшение контроля астмы в виде увеличения среднего количества баллов по опроснику АСТ – 15,9 (1,19) vs 10,7 (3,19); уменьшения удельного веса пациентов с результатом

по шкале АСТ ≤ 19 баллов на 15,6% (с 32 до 27 пациентов), уменьшения удельного веса пациентов с результатом по АСТ ≤ 15 баллов на 16%. Согласно данным тестирования с использованием госпитальной шкалы HADS, доля пациентов с клинически значимой депрессией снизилась на 15,3% (с 13 до 11 пациентов), с наличием тревожных расстройств на 23,5% (с 17 до 13 пациентов), со смешанными тревожно-депрессивными расстройствами на 37,5% (с 8 до 5 пациентов), однако разница не была статистически значима ($p = 0,06$).

Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных ТБА на фоне приема омализумаба через 12 мес. представлена в *таблице*.

В течение 12 мес. от начала лечения омализумабом было отмечено снижение обострений астмы независимо от исходного уровня IgE и эозинофилов. У пациентов, чьи уровни IgE превышали лабораторные нормы, снижение обострений было сопоставимо с пациентами, не имеющими выраженной эозинофилии и повышения уровня IgE: с $2,94 \pm 3,63$ обострения в год до $1,23 \pm 1,85$ для пациентов с уровнями IgE < 30 МЕ/мл 25 и с $3,18 \pm 3,73$ до $0,71 \pm 1,35$ для пациентов с уровнем IgE > 700 МЕ/мл 25.

За 12 мес. наблюдения количество дней нетрудоспособности снизилось на 68,9%, количество обращений за неотложной помощью – на 50%, количество обращений за амбулаторной помощью к пульмонологу – на 65,2%, количество госпитализаций – на 63,6%, количество дней, проведенных в стационаре, – на 49,2.

У пациентов с исходно более высокими уровнями IgE выявлено более выраженное снижение средних баллов АСТ через 12 мес.: 3,9 (1,8) для пациентов с уровнями IgE < 30 МЕ/мл и 5,1 (2,1) для пациентов с уровнями IgE > 700 МЕ/мл. Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с высоким исходным уровнем эозинофилов: с показателями эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл снижение баллов АСТ составило в среднем 3,1 (1,1), а у пациентов с показателями эозинофилии < 300 клеток/мкл – на 1,9 (0,9).

Через 12 мес. терапии зафиксировано статистически значимое снижение суточных доз ИГКС, пероральных ГКС, общего количества обострений, среднего балла по тесту АСТ у всех пациентов ($p = 0,01$). Отмечено статистически значимое снижение удельного веса пациентов, имеющих дневные и ночные симптомы ($p = 0,001$).

Согласно данным тестирования с использованием госпитальной шкалы HADS, через 12 мес. от начала лечения достоверно снизился удельный вес пациентов с клинически значимой депрессией – на 30,7%, с тревожными расстройствами – на 47,1%, со смешанными расстройствами – на 37,55.

Клинически значимые нежелательные явления за период исследования зарегистрированы не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты согласуются с результатами метаанализа, включающего 86 публикаций и оценившего эффективность омализумаба в условиях реальной

- **Таблица.** Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных бронхиальной астмой на фоне приема препарата омализумаб через 12 мес.
- **Table.** Changes in clinical-laboratory and instrumental findings in patients with asthma receiving omalizumab after 12 months of treatment

Показатели, единицы измерения	Исходно	Через 12 мес.	p
Мужчины	20		
Женщины	19		
ОФВ1, %, М (SD)	53,4 (8,5)	77,8 (9,7)	0,01
Общий балл АСТ, М (SD)	10,7 (3,19)	19,3 (2,8)	0,01
Дневные симптомы, n (%)	32 (86,5)	12 (32,3)	0,001
Ограничения деятельности, n (%)	37 (100%)	11 (29,7)	0,001
Ночные симптомы/пробуждение, n (%)	33 (89,2)	8 (21,6)	0,001
Пероральные ГКС (поддерживающая монотерапия), n (%)	21 (56,8)	6 (16,2)	0,001
ИГКС, поддерживающая монотерапия, n (%)	29 (78,3)	5 (13,5)	0,001
Поддерживающая моно- и комбинированная терапия ИГКС; общая суточная доза, мкг, М (SD)	1741,56 ± 750,13	567,3 ± 29,5	0,001
Общая суточная доза пероральных ГКС (в преднизолоновом эквиваленте), мг, М (SD)	16,9 ± 7,8	5,3 ± 3,1	0,001
Количество дней нетрудоспособности за предыдущий год, М (SD)	19,6 (7,8)	6,1 (2,3)	0,0001
Обращение за неотложной помощью, М (SD)	1,2 (1,6)	0,6 (0,9)	0,02
Количество обращений за амбулаторной помощью к пульмонологу, М (SD)	4,6 (2,8)	1,6 (2,1)	0,001
Количество госпитализаций, М (SD)	2,2 (1,6)	0,8 (0,3)	0,01
Количество койко-дней, проведенных в стационаре, М (SD)	6,5 (2,3)	3,3 (1,4)	0,01

Примечание. АСТ – тест на контроль астмы, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, ПКС – пероральный кортикостероид, ИГКС – ингаляционный кортикостероид, AQL Q – опросник качества жизни пациентов с астмой; EQ-5D VAS – пятимерная визуально-аналоговая шкала.

клинической практики [11]. Глобальная оценка эффективности лечения была хорошей/отличной у 77% пациентов через 16 нед. от начала лечения (разница рисков: 0,77; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,70–0,84; $I^2 = 96\%$) и у 82% пациентов через 12 мес. (0,82, 0,73–0,91; $I^2 = 97\%$). Среднее улучшение ОФВ1 составило 160, 220 и 250 мл через 16 нед., 6 и 12 мес. соответственно. Наблюдалось снижение балла по опроснику контроля астмы через 16 нед. (-1,14), 6 (-1,56) и 12 мес. (-1,13) после терапии омализумабом. Омализумаб достоверно снижал частоту тяжелых обострений в годовом исчислении (отношение рисков [ОР]: 0,41, 95% ДИ: 0,30–0,56; $I^2 = 96\%$), долю пациентов, получавших ОКС (ОР: 0,59, 95% ДИ: 0,47–0,75; $I^2 = 96\%$), и количество внеплановых визитов к врачу (средняя разница -2,34, 95% ДИ: от -3,54 до -1,13; $I^2 = 98\%$) через 12 мес. по сравнению с исходным уровнем [11].

Анализ экономической эффективности применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой ТБА показал снижение частоты обострений после лечения омализумабом на 82,1% по сравнению со стандартным лечением, а коэффициенты экономической эффективности составили 2 244 на предотвращенное обострение [12]. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрирован первый биоаналог омализумаба под торговым наименованием Генолар®, продемонстрировавший сопоставимость по показателям эффективности и безопасности в сравнении с препаратом Ксолар® [13]. По данным проведенного фармакоэкономического исследования,

применение российского биоаналога омализумаба у пациентов с атопической бронхиальной астмой приводит к экономии средств по сравнению не только с оригинальным, но и с другим биологическим препаратом [14].

В ретроспективном исследовании омализумаба у пациентов с умеренной и тяжелой персистирующей астмой (EXTRA) снижение частоты обострений было наибольшим у пациентов с высокими уровнями исходных биомаркеров по сравнению с плацебо, что позволяет предположить, что пациенты с более высокими исходными биомаркерами получают большую пользу от лечения [15]. Именно высокая частота обострения в группе без лечения/плацебо определяет разницу в ответах между группами с высоким и низким уровнем биомаркеров [16]. Согласно полученным нами данным, пациенты сопоставимо реагировали на терапию омализумабом независимо от исходных уровней эозинофилов или IgE в крови. Безусловно, омализумаб является эффективным антиIgE-препаратом для лечения аллергической астмы и множественных сопутствующих атопических состояний. Однако функция эозинофилов, включая антигенпрезентирующую способность, играет немаловажную роль в патогенезе аллергического воспаления дыхательных путей [17].

Эозинофилы представляют собой плейотропные клетки, которые обладают способностью усиливать иммунный ответ после воздействия аллергена за счет высвобождения как уже содержащихся, так и вновь синтезированных гранулированных белков, цитокинов, липидных

медиаторов и факторов роста [18]. В дополнение к способности действовать как эффекторные клетки в ответе Т-хелперов 2 клеток (Th2) эозинофилы также были признаны антигенпрезентирующими клетками для инициации иммунного ответа Th2 на ранней стадии аллергических реакций [17]. Многочисленные виды исследований показали, что эозинофилы могут экспрессировать большой комплекс гистосовместимости (МНС) класса II и кластер костимулирующих молекул дифференцировки (CD) 80 и CD86 [19, 20]. Было показано, что лечение омализумабом эффективно снижает поверхностную экспрессию кластера дифференцировки костимулирующих молекул (CD) 40, CD80 и CD86 на эозинофилах из периферической крови и концентрацию сывороточного зотаксина-1 у пациентов с аллергической астмой [21]. Вероятно, этим объясняется хороший ответ на терапию омализумабом в нашем исследовании.

Депрессия и тревожные расстройства часто встречаются при БА и влияют на качество жизни пациента [22]. У больных астмой в два раза чаще развиваются депрессивные симптомы по сравнению с лицами без астмы [23]. Тревожные расстройства распространены у пациентов с астмой в 3–10 раз чаще, чем в общей популяции [24]. Частота генерализованного тревожного расстройства у пациентов с астмой составляет 9%, что как минимум в 3 раза выше, чем показатели, обнаруженные в общей популяции [24]. Как депрессия, так и тревога, по данным различных исследований, связана с неблагоприятными исходами астмы, включая более высокую частоту обращений за медицинской помощью, более слабый контроль над астмой и высокую смертность [24]. Предполагают, что эти два состояния могут иметь общие физиологические механизмы. Одним из возможных путей является активация иммунных воспалительных путей [25]. Люди с депрессией имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, IL-1, IL-4, IL-6, TNF-альфа, которые играют решающую роль в астме. Цитокины, такие как IL-1, IL-6 и TNF- α , могут усиливать ранние стадии воспалительной реакции и вызывать значительное воспаление при астме [22–25]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что тревожные расстройства могут увеличить риск атопии или аллергической астмы, что связано с увеличением тяжести астмы [26]. Пациенты с астмой с генерализованным тревожным расстройством испытывают больше

трудностей с принятием соответствующих решений по самоконтролю, что влияет на контроль астмы и качество жизни по сравнению с пациентами с астмой без этого расстройства. Кроме того, симптомы как тревоги, так и астмы включают одышку, стеснение в груди и сердцебиение, что может привести к неправильной интерпретации симптомов, чрезмерному использованию бронходилататоров и их побочным эффектам [22–27].

Сопоставимые с нашими данные были получены авторами из Словакии, показавшие хороший ответ на лечение омализумабом у 69,5% пациентов с персистирующей аллергической астмой через 16 (\pm 1) нед. [28]. Доля пациентов без тяжелых клинически значимых обострений бронхиальной астмы увеличилась с 17,3% до начала лечения до 82,4 и 92,0% на 12-м и 24-м мес. соответственно. Уменьшилась доля пациентов, использовавших пероральные ГКС (с 34,7% исходно до 17,0 и 15,3% через 12 и 24 мес. соответственно). Результаты контрольных тестов на астму улучшились с 11,6 до 20,3 балла; использование экстренных препаратов в неделю снизилось с 5,5 до 1,6 дня. Среднее общее количество дней использования медицинских услуг, связанных с астмой, снизилось с 7,7 до 0,3 дня, а число пропущенных рабочих дней уменьшилось с 16,8 до 0,3 [28].

В клинических испытаниях и обсервационных исследованиях было продемонстрировано, что омализумаб значительно снижает использование пероральных ГКС, количество обострений, госпитализаций и неотложных состояний, а также улучшает симптомы астмы, ОФВ1 и КЖ пациентов [29–31].

Выводы

Таким образом, использование препарата омализумаб у пациентов с ТБА в сочетании с различным спектром сенсibilизации позволило вывести лечение таких пациентов на качественно новый уровень, обеспечивающий выраженный клинический эффект за счет минимизации симптомов, прекращения обострений, повышения качества жизни. Важным является хороший профиль безопасности и переносимости, а также удобный режим применения. 

Поступила / Received 15.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2023
Принята в печать / Accepted 23.09.2023

Список литературы / References

- Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020;157(4):790–804. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.053>.
- De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0157-8>.
- Maeda T, Khurana S. Heterogeneity of Treatment Response to Asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1426:143–161. https://doi.org/10.1007/978-3-031-32259-4_7.
- Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FLM. The Impact of Anxiety and Depression on Outpatients with Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):408–414. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.08.007>.
- Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, De Luca F, Giorgis V et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin Immunol*. 2019;46:101294. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101294>.
- Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. 2016;71(5):593–610. <https://doi.org/10.1111/all.12815>.
- Božek A, Fischer A, Bogacz-Piaseczynska A, Canonica GW. Adding a biologic to allergen immunotherapy increases treatment efficacy. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00639-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00639-2022>.
- Just J, Thonnellier C, Bourgoin-Heck M, Mala L, Molimard M, Humbert M. Omalizumab Effectiveness in Severe Allergic Asthma with Multiple Allergic Comorbidities: A Post-Hoc Analysis of the STELLAIR Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1129–1138. <https://doi.org/10.2147/JAA.S310888>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генне НА и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.

- Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Vasil'eva OS, Geppe NA et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
10. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
 11. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, Nissen F. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702–2714. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>.
 12. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51:1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.
 13. Ненашева НМ, Аверьянов АВ, Ильина НИ, Авдеев СН, Осипова ГЛ, Рубаник ТВ и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020;30(6):782–796. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.
 14. Ненашева НМ, Аверьянов АВ, Ильина НИ, Авдеев СН, Осипова ГЛ, Рубаник ТВ et al. Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pulmonologiya*. 2020;30(6):782–796. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.
 15. Крысанова ВС, Ермолаева АД, Ермолаева ТН, Давыдовская МВ, Кокушкин КА. Экономические аспекты применения российского биоаналога омализумаба у пациентов с atopической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):235–248. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-235-248>.
 16. Крысанова VS, Ermolaeva ED, Ermolaeva TN, Davydovskaya MV, Kokushkin KA. Economic aspects of application of the russian biosimilar omalizumab in patients with atopical bronchial asthma of moderate to severe clinical courses. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2021;9(3):235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-235-248>.
 17. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804–811. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1414OC>.
 18. Zhang M, Jin M, Zhou X, Lin J, Liu X, Liu C et al. Effectiveness of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A retrospective study in China. *Respir Med*. 2021;186:106522. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106522>.
 19. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(2):117–129. <https://doi.org/10.1038/nrd3838>.
 20. Schuijs MJ, Hammad H, Lambrecht BN. Professional and 'Amateur' Antigen-Presenting Cells In Type 2 Immunity. *Trends Immunol*. 2019;40:22–34. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.001>.
 21. Rodolpho JMA, Camillo L, Araújo MSS, Speziali E, Coelho-Dos-Reis JG, Correia RO et al. Robust Phenotypic Activation of Eosinophils during Experimental *Toxocara canis* Infection. *Front Immunol*. 2018;9:64. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00064>.
 22. Wang HB, Ghiran I, Matthaei K, Weller PF. Airway eosinophils: allergic inflammation recruited professional antigen-presenting cells. *J Immunol*. 2007;179(11):7585–7592. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7585>.
 23. Yan H, Sun L, Ni Y, Du J, Liu D, Wang P et al. Effective omalizumab treatment influenced eosinophil function in severe allergic asthmatics. *J Thorac Dis*. 2023;15(6):3115–3125. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1818>.
 24. Faruqi Z, Thakker Z, Parveen D, Naik S, Urazbayeva M, Jain V et al. Depression in Childhood Asthma vs. Adult-Onset Asthma: A Cross-Sectional Study from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Children (Basel)*. 2022;9(12):1797. <https://doi.org/10.3390/children9121797>.
 25. Patel PO, Patel MR, Baptist AP. Depression and Asthma Outcomes in Older Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1691–1697.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.034>.
 26. Cooley C, Park Y, Ajilore O, Leow A, Nyenhuis SM. Impact of interventions targeting anxiety and depression in adults with asthma. *J Asthma*. 2022;59(2):273–287. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1847927>.
 27. Patella V, Zunno R, Florio G, Palmieri M, Palmieri S, Braccaccio R. Omalizumab improves perceived stress, anxiety, and depression in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1402–1404. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.026>.
 28. Tedner SG, Lundholm C, Olsson H, Almqvist C. Depression or anxiety in adult twins is associated with asthma diagnosis but not with offspring asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(6):803–812. <https://doi.org/10.1111/cea.12714>.
 29. Simões Cunha M, Amaral R, Pereira AM, Almeida R, Alves-Correia M, Loureiro CC et al. Symptoms of anxiety and depression in patients with persistent asthma: a cross-sectional analysis of the INSPIRERS studies. *BMJ Open*. 2023;13(5):e068725. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068725>.
 30. Siracká S, Tinková LD, Hochmuth L, Leščíštinová H, Hrubíško M, Dostálová K, Jeseňák M. The "real-world" effectiveness and safety of omalizumab in patients with uncontrolled persistent allergic asthma in Slovakia: a subgroup analysis of the eXpErience study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(1):134–141. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.116532>.
 31. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156–164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.043>.
 32. Just J, Thonneller C, Bourgoin-Heck M, Mala L, Molimard M, Humbert M; STELLAIR Investigators. Omalizumab Effectiveness in Severe Allergic Asthma with Multiple Allergic Comorbidities: A Post-Hoc Analysis of the STELLAIR Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1129–1138. <https://doi.org/10.2147/JAA.S310888>.
 33. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest*. 2013;144(2):411–419. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1961>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Шульженко

Концепция статьи – Е.В. Болотова

Написание текста – А.В. Дудникова

Сбор и обработка материала – А.В. Дудникова

Редактирование – Е.В. Болотова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Шульженко

Contribution of authors:

Study concept and design – Larisa V. Shulzhenko

Concept of the article – Elena V. Bolotova

Text development – Anna V. Dudnikova

Collection and processing of material – Anna V. Dudnikova

Editing – Elena V. Bolotova

Approval of the final version of the article – Larisa V. Shulzhenko

Информация об авторах:

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения клиники Кубанского государственного медицинского университета; 350010, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/3; avdudnikova@yandex.ru

Шульженко Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; заведующая пульмонологическим отделением, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; larisa_shulzhenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Therapy No 1, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), General Practitioner of the Highest Qualification Grade, Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4/3, Zipovskaya St., Krasnodar, 350010, Russia; avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Pulmonology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of Department of Pulmonology, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, May 1st St., Krasnodar, 360086, Russia; larisa_shulzhenko@mail.ru

Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии

М.А. Харитонов, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Ю.В. Рудаков, <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>, rudakov_yura@mail.ru

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Н.И. Волошин, <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>, nikitavoloshin1990@gmail.com

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

Резюме

Легочный сурфактант является важной структурой легких, обеспечивающей основные жизненно важные функции: снижение альвеолярного поверхностного натяжения и облегчение дыхания, предотвращение спадения дыхательных путей и обеспечение их проходимости, защита от инфекций и патологических факторов окружающей среды. Хотя нарушения гомеостаза сурфактанта обычно рассматриваются в контексте респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей, установлено, что многие заболевания легких у взрослых сопровождаются значительными нарушениями гомеостаза сурфактанта. Тем не менее доклинические и клинические исследования бронхолегочной патологии слишком часто упускают из виду потенциальную роль изменений качественного или количественного состава легочного сурфактанта в патогенезе и развитии симптомов заболевания. При многих заболеваниях легких вопрос о том, являются ли эти нарушения гомеостаза причиной или следствием, остается предметом дискуссий. В этом обзоре будут рассмотрены современные данные о составе, основных функциях легочного сурфактанта и роли его дисфункции в патогенезе наиболее часто встречающихся в практике пульмонологов, терапевтов и специалистов по реабилитации бронхолегочных заболеваний, в частности, таких, как острый респираторный дистресс-синдром взрослых, в т. ч. связанный с новой коронавирусной инфекцией, пневмонии различной этиологии и их последствия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких. В обзоре представлен имеющийся в настоящий момент передовой опыт заместительной терапии препаратами экзогенного сурфактанта и перспективы фармакологической модуляции нарушений гомеостаза сурфактанта при вышеперечисленных нозологических формах.

Ключевые слова: сурфактант, сурфактантопатия, сурфактант-терапия, бронхолегочные заболевания, новая коронавирусная инфекция

Для цитирования: Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Салухов ВВ, Волошин НИ. Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии. *Медицинский совет*. 2023;17(20):52–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-340>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology

Mikhail A. Kharitonov, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Yuri V. Rudakov, <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>, rudakov_yura@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Nikita I. Voloshin, <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>, nikitavoloshin1990@gmail.com

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

Abstract

Pulmonary surfactant is an important structure of the lungs, providing basic vital functions: reducing alveolar surface tension and facilitating breathing, preventing collapse of the airways and ensuring their patency, protection against infections and pathological environmental factors. Although disturbances of surfactant homeostasis are usually considered in the context of respiratory distress syndrome in preterm infants, it has been established that many lung diseases in adults are accompanied by significant disturbances of surfactant homeostasis. However, preclinical and clinical studies of bronchopulmonary pathology too often overlook the potential role of changes in the qualitative or quantitative composition of pulmonary surfactant in the pathogenesis and development of disease symptoms. In many lung diseases, whether these disturbances in homeostasis are cause or effect remains contravertial field. This review will examine current data on the composition, main functions of pulmonary surfactant and the role of its dysfunction in the pathogenesis of the most frequently encountered bronchopulmonary diseases in the practice of pulmonologists, therapists and rehabilitation specialists, in particular, such as acute respiratory distress syndrome in adults, including associated with a new coronavirus infection, pneumonia of various etiologies and their consequences, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease. The review presents the current best practices of replacement therapy with exogenous surfactant preparations and the prospects for pharmacological modulation of surfactant homeostasis disorders in the above nosological forms.

Keywords: surfactant, surfactantopathy, surfactant-therapy, bronchopulmonary diseases, novel coronavirus infection

For citation: Kharitonov MA, Rudakov YuV, Salukhov VV, Voloshin NI. Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):52–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-340>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой уникальный липопротеиновый комплекс, который выстилает внутреннюю поверхность альвеол и дыхательных путей [1, 2]. Термин «сурфактант» является аббревиатурой словосочетания *surface active agents* (англ.) – переводится как поверхностно-активные вещества (ПАВ) [3]. С первого вдоха новорожденного сурфактант играет ключевую роль в физиологии дыхательной системы. Он снижает поверхностное натяжение на границе «воздух – жидкость» и предотвращает альвеолярный коллапс и спадение мелких дыхательных путей, стабилизирует альвеолокапиллярный барьер, предотвращает отек и обеспечивает эффективный газообмен и оксигенацию [2, 4].

В подавляющем большинстве случаев дисфункция ЛС опосредована различными патологическими процессами в легких: гипоперфузией (шок, тромбоз, эмболия и т.д.), неадекватной вентиляцией, воспалением, а также вызывается действием эндо- и экзотоксинов, метаболитов, лучевой энергии, табачного дыма и другими факторами.

В связи с чем существует понятие «сурфактантозависимых патологических процессов в легких», или «сурфактантопатии» [5, 6].

В настоящее время в реальной клинической практике проводится в основном заместительная терапия различными препаратами экзогенного сурфактанта, однако их эффективность при многих бронхолегочных заболеваниях доказана в основном в пилотных исследованиях, а порой имеет противоречивый характер [7–10], что требует выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению возможностей сурфактант-терапии.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (*coronavirus disease, COVID-19*), этиологически связанная с коронавирусом SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам возможных последствий заболевания и формирования хронической дыхательной недостаточности, которая значительно ухудшает качество жизни и может привести к инвалидизации. Все это способствовало активному изучению роли дисфункции системы ЛС, а также способах ее коррекции при новой коронавирусной инфекции и других бронхолегочных заболеваниях [11, 12].

В этом литературном обзоре будут рассмотрены современные представления о составе, основных функциях ЛС и роли его дисфункции в патогенезе основных бронхолегочных заболеваний, а также обсуждены имеющиеся в настоящее время перспективы фармакологической модуляции нарушения гомеостаза сурфактанта.

ЭНДОГЕННЫЙ ЛЕГОЧНЫЙ СУРФАКТАНТ: СОСТАВ, СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

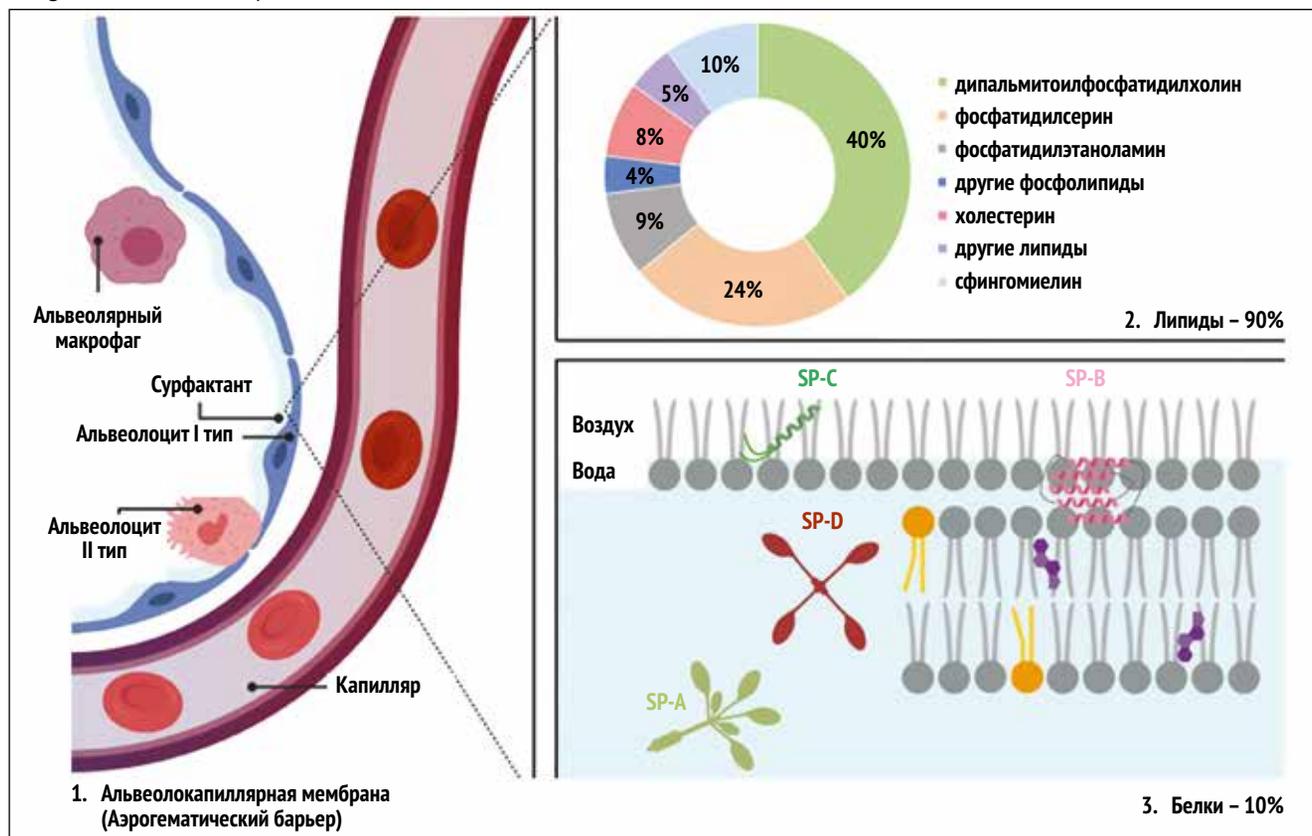
Легочный сурфактант состоит из сурфактанта дыхательных путей и альвеол (альвеолярный сурфактант), последний входит в состав аэрогемаического барьера, который образован эндотелиальными клетками и базальной мембраной капилляров, прослойками интерстициальной ткани, базальной мембраной альвеолярного эпителия, альвеолоцитами (I типа – плоскими, выстилающими 95% поверхности альвеол и II типа – крупными, округлыми клетками с зернистой цитоплазмой, продуцирующими сурфактант), покрытых тонким слоем сурфактанта и альвеолярной жидкостью (*рис. 1*) [2].

Динамика обмена ЛС: до 10–40% всего количества сурфактанта обновляется в течение 1 ч, его поглощение осуществляется альвеолоцитами II типа (которые в дальнейшем его вновь секретируют), а также альвеолярными макрофагами. Частично он попадает в воздухоносные пути. Полупериод жизни отдельных компонентов сурфактанта колеблется от 2,5 до 11 ч [13]. ЛС представляет собой ПАВ, находящееся в тонком слое жидкости, выстилающем поверхность мелких дыхательных путей, и располагающийся на границе раздела фаз «воздух – альвеолярный гликокаликс» [14].

Компоненты сурфактанта синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов II типа и клетках Клара (безволосковые бронхиолярные клетки) терминальных бронхиол из веществ плазмы крови, далее транспортируются в комплекс Гольджи, где они модифицируются. Компоненты ЛС накапливаются во внутриклеточных органеллах под названием ламеллярные тельца и выделяются из клетки путем экзоцитоза. Экспрессия белков ЛС обнаружена в эпителии бронхов и бронхиол, их локальный синтез, а также освобождение ФЛ возможно в эпителиальных клетках трахеи. Сурфактант трансформируется в трубчатый миелин, который может сохраняться в виде пула для последующего использования, либо поступления к границе сред «воздух – жидкость» с образованием пленки, поддерживающей стабильность альвеол. Инактивация ЛС в альвеолах происходит без значительных изменений количества его компонентов. Переработанные ФЛ возвращаются назад к альвеолоцитам II типа и хранятся в пластинчатых тельцах до необходимости повторного использования. Избыточное количество ЛС утилизируется в лизосомах альвеолярных макрофагов. Синтез сурфактанта стимулируют глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эстрогены, адреналин и норадреналин [3, 5].

Таким образом, структурная организация ЛС у всех млекопитающих и у человека имеет одинаковое

● **Рисунок 1.** Схематическое изображение аэрогематического барьера
 ● **Figure 1.** Schematic representation of the aero-hematic barrier



Примечание: 1. альвеолярный эпителий (альвеолоциты I и II типа), альвеолярные макрофаги и легочный сурфактант; 2. липиды; 3. белки сурфактанта: SP-A, сурфактантный белок А; SP-B, сурфактантный белок В; SP-C, сурфактантный белок С; SP-D, сурфактантный белок D.

строение. В его составе принято выделять наружную пленку – мембрану толщиной 8–10 нм, расположенную непосредственно на границе раздела фаз «воздух – жидкость» (собственно ЛС), и связанный с ней, погруженный в гипофазу, резервный ЛС (тубулярный миелин). Все вместе получило название «сурфактантный альвеолярный комплекс», или «сурфактантная система легких» [3, 5, 15].

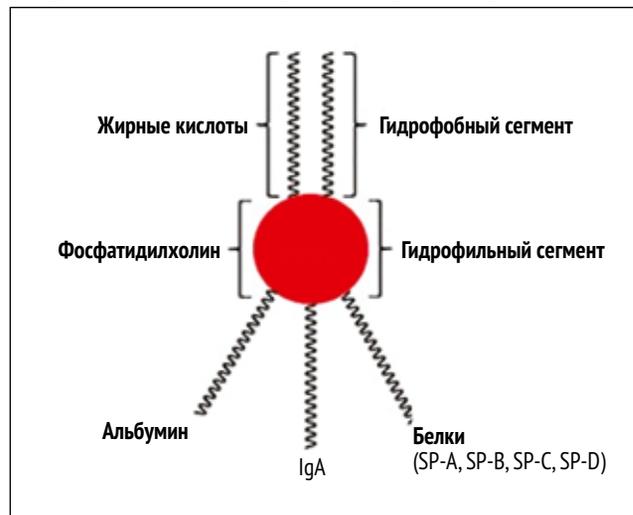
Сурфактантный альвеолярный комплекс на 80–90% состоит из липидов (включая фосфолипиды, жирные кислоты, холестерин и триглицериды), на 8–10% – из сурфактантных протеинов (англ.: surfactant protein; SP) – гидрофильных SP-A (5,3%), SP-D (0,6%) и гидрофобных SP-B (0,7%), SP-C (0,4%) и на 2–4% из углеводов [4]. Необходимо отметить, что состав ЛС может отличаться в зависимости от источника (виды животных) измерения и метода экстракции (либо из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), либо из цельной измельченной ткани) [16].

SP-A- и SP-D-белки играют важную роль в иммунной защите против бактерий, вирусов и грибов, тогда как SP-B и SP-C снижают поверхностное натяжение альвеол, тем самым предотвращают их коллапс во время выдоха и обеспечивают достаточный газообмен [13]. Недавно в легочной ткани были обнаружены два новых поверхностно-активных белка – SP-G и SP-H, которые проявляют физико-химическое сходство с SP-B и SP-C, однако их биологическая роль непонятна [17]. Помимо специфических белков, в составе ЛС также выявлены

сывороточный альбумин, IgG и IgA, белки системы комплемента (рис. 2) [18]. Точный состав всех белков ЛС остается пока неизвестным.

Наличие ФЛ имеет решающее значение для легочного гомеостаза, поскольку их отсутствие, дефицит или инактивация коррелируют с тяжелыми легочными заболеваниями [15]. Около 70–75% ФЛ составляют фосфатидилхолины (ФХ), 60–65% из которых – дипальмитоил-

● **Рисунок 2.** Дополнительные компоненты легочного сурфактанта
 ● **Figure 2.** Additional components of pulmonary surfactant



фосфатидилхолин (ДПФХ) и около 10% – фосфатидилглицерин (ФГ). Среди ФЛ обнаружены небольшие количества фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфоинозитидов и сфингомиелина. Кроме того, в эту липидную фракцию входят нейтральные липиды (около 5%), холестерин (около 8%) и биоактивный плазмалоген (около 2%) [16].

Углеводные молекулы ЛС представлены глюкозой, галактозой, сиаловой кислотой, фруктозой и галактозаминном [13]. Их функция и структура практически не изучены. Предполагается, что углеводные молекулы обеспечивают перемещение ЛС внутри клетки, его формирование и выделение на поверхность альвеолы [1].

Таким образом, в настоящее время описано множество функций ЛС, основными из которых являются следующие: снижение поверхностного натяжения на границе раздела «воздух – жидкость» и тем самым предотвращение коллапса мелких дыхательных путей в конце выдоха; формирование противоотечного барьера и предотвращение затопления альвеол жидкостью за счет снижения гидростатического давления в легочных капиллярах; обнаружение и уничтожение патогенных бактерий, вирусов и грибков; защита от факторов агрессии окружающей среды; противовоспалительная, регенераторная, антиоксидантная, мукорегуляторная и иммуномодулирующая [3–5, 13].

В целом количественное (избыток или недостаток) и/или качественное изменение состава эндогенного ЛС, т. е. его дисфункция, приводит как к ателектазу, так и отеку легких, а также нарушает иммунную защиту. Вопрос о том, являются ли эти изменения причиной или следствием, остается предметом дискуссий [10].

Далее мы рассмотрим роль нарушения гомеостаза ЛС в патогенезе распространенных бронхолегочных заболеваний у взрослых и возможности коррекции этих нарушений.

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА ЛЕГКОГО СУРФАКТАНТА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ

Диагностика нарушений гомеостаза ЛС осуществляется различными методами: определение поверхностной активности ЖБАЛ; изучение качественного и количественного содержания липидного и белкового компонентов в сопоставлении с результатами цитологического исследования клеточного осадка ЖБАЛ; иммуногистохимическое и ультраструктурное изучение легочной ткани и генетического анализа.

Существует несколько заболеваний, в патогенезе которых основная роль принадлежит качественным и количественным аномалиям ЛС. Наиболее часто встречающиеся бронхолегочные заболевания у взрослых, в патогенезе которых играет важную роль дисфункция ЛС, отражены в *табл. 1* [10].

Результаты изучения содержания SP-A, SP-D и липидов в ЖБАЛ при различных легочных заболеваниях обобщены в *табл. 2* [1].

Сведения об участии легких в липидном обмене ограничены. Тем не менее современные данные демонстрируют, что легкие поддерживают активный липидный обмен, особенно в альвеолярной области, где гомеостаз сурфактанта тщательно регулируется для обеспечения непрерывной оптимальной функции в каждом дыхательном цикле. Основные механизмы нарушения обмена липидов в альвеолах при распространенных легочных заболеваниях у взрослых перечислены в *табл. 3* [19].

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) патоморфологически характеризуется диффузным альвеолярным повреждением (ДАП), соответственно, поражением клеток легочного эндотелия и альвеолярного эпителия, что приводит к повышенной проницаемости альвеолокапиллярной мембраны (АКМ) (*рис. 1*), затоплению альвеолярного пространства и отеку интерстициальной ткани, снижению податливости легких, дисбалансу коэффициента вентиляции и перфузии легких, уменьшению дыхательной поверхности легких и рефрактерной гипоксемии [6, 11, 20].

Нарушения гомеостаза ЛС при ОРДС в первую очередь связаны с проникновением в альвеолярное пространство белков плазмы (фибриногена, альбумина, глобулинов, гемоглобина и др.), медиаторов воспаления, свободных радикалов и протеаз [7, 19].

Во вторую очередь, наряду со снижением основных классов ФЛ, наблюдается увеличение содержания минорных компонентов и ненасыщенных жирных кислот, уменьшение сурфактантных протеинов, аномалия структурной организации ЛС [1, 4, 10, 19]. Важный вклад в дисфункцию ЛС в патогенезе ОРДС вносит нарушение локального иммунитета и барьерной функции, способствующие развитию вторичной нозокомиальной пневмонии, в т. ч. вентилятор-ассоциированной [7, 20].

Хотя терапия экзогенным сурфактантом улучшает оксигенацию и растяжимость легких на моделях ОРДС у животных, клинические испытания не показали каких-либо преимуществ в отношении смертности у людей [20]. Данные о влиянии экзогенного введения сурфактантов на смертность при ОРДС у взрослых на протяжении многих лет противоречивы [21], а недавний метаанализ (одиннадцать РКИ с 3 038 пациентами) показал отсутствие значимого влияния на смертность и улучшение оксигенации [9]. Помимо отсутствия снижения смертности, препараты экзогенного сурфактанта при эндоскопическом введении могут вызывать краткосрочную гипоксемию и гипотензию за счет побочной реакции на бронхоскопию [22]. Однако многие исследователи [4, 7, 20, 23], в т. ч. сами авторы метаанализа [9], признают наличие в нем ограничений, в частности неоднородность групп пациентов, включающих как ОРДС, возникший вследствие первичного повреждения легких за счет пневмонии, аспирации и др., так и «вторичный» ОРДС, обусловленный поражением легких в рамках полиорганной недостаточности при внелегочном сепсисе,

● **Таблица 1.** Наиболее часто встречающиеся бронхолегочные заболевания и некоторые факторы риска у взрослых с дисфункцией легочного сурфактанта

● **Table 1.** The most common bronchopulmonary diseases and some risk factors in adults with pulmonary surfactant dysfunction disorders

Легочное заболевание	Модель	Фосфолипиды	Сурфактантные белки	Поверхностная активность
РДСВ	Мыши (СП-Б +/-)	Нет данных	↓	↓↓↓
Легочный альвеолярный протеиноз	Человек	↑↑↑ (↑ % ФИ, ↓ % ФГ и % ФЭ)	↑ все	↓ в мутациях ABCA3
	Мыши (GM-CSF +/-)	↑↑↑	= или ↑ СП-А	«=»
	Мыши	«=»	Нет данных	↓↓↓
Пневмоцистная пневмония	Мыши	«=»	Нет данных	↓↓↓
	Человек (дети и взрослые)	= всего (↓ или = % ДПФХ)	Нет данных	«=»
	Морские свинки (ОА)	= всего, ФХ, ФИ, ФЭ и ФГ	Нет данных	↓↓
Бронхиальная астма	Человек (дети и взрослые)	= всего (↓ % ДПФХ)	Нет данных	↓↓↓
	Мыши (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Нет данных	↓ СП-Б	↓↓↓
	Крысы (блеомицин)	↑ всего	= СП-А	↓↓
	Мыши (блеомицин)	↑ всего (↑ ФХ и ФГ, ↓ ФИ)	Нет данных	↓↓
	Мыши (TGF-β1)	Нет данных	↓ СП-Б и СП-С	↓↓
	Мыши (кремнезем)	↑ всего	↑ СП-А	Нет данных
Табакокурение	Мыши	= или ↑ всего (↓ % ФХ, ↑ окФХ)	= СП-Б	Нет данных
	Крысы	= всего (↓ % ДПФХ)	↓ СП-А, СП-Б	↓↓
	Человек (здоровые курильщики)	= или ↓ всего (↑ % ФЭ, ↑ % ФГ, ↓ % ФХ)	↓ СП-А, СП-Д	↓↓
ХОБЛ	Человек	= или ↓ всего (= или ↓ % ФГ, % ФХ)	↓ СП-А, = СП-Б, СП-С, СП-Д	Нет данных
Курение электронных сигарет	Мыши	↑ всего (↑ ДСФХ, МПФХ, = ДПФХ)	↓ СП-А, СП-Д	Нет данных
	Человек	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечание: = не изменен; ↑ повышен; ↓ снижен; ↓↓↓ резко снижен.

ABCA3 – белок семейства АТФ-связывающих кассетных белков (ABC-белков), подсемейства А, член 3; ДПФХ – дипальмитоилфосфатидилхолин; ДСФХ – дистеароилфосфатидилхолин; GM-CSF – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор; МПФХ – монопальмитоилфосфатидилхолин; окФХ – окисленный фосфатидилхолин; ФХ – фосфатидилхолин; ФЭ – фосфорилэтаноламин; ФГ – фосфатидилглицерин; ФИ – фосфатидилинозитол; СБ – сурфактантный белок; ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста-β1; РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

● **Таблица 2.** Содержание SP-A, SP-D и липидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа при различных легочных заболеваниях

● **Table 2.** The concentrations of SP-A, SP-D and lipids in bronchoalveolar lavage fluid in various pulmonary diseases

Заболевания	SP-A	SP-D	Липиды
ЛАП	↑	↑	↑
ОРДС	↓	Н/Д	↓
ИЛФ	↓	«=»	↓
Саркоидоз	↑	«=»	«=»
Бактериальная пневмония	↓	Н/Д	↓
Табакокурение	↓	↓	«=»
Бронхиальная астма	↓	Н/Д	«=»

Примечание: ↓ уменьшение; ↑ увеличение; = не изменен.

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; Н/Д – нет данных; ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз.

неторакальных травмах и других причинах. Поэтому у таких пациентов смерть могла быть обусловлена не только острой дыхательной недостаточностью, но и возможным следствием мультиорганной дисфункции. Также на результаты исследований, включенных в метаанализ [9], могли повлиять другие факторы: время, дозы, длительность, способы и методики введения препаратов; лекарственная форма сурфактанта; неоднородность конечных точек исследований.

Таким образом, влияние экзогенного сурфактанта на летальность не доказано, однако во многих работах продемонстрировано снижение сроков респираторной поддержки и пребывания в блоках интенсивной терапии, улучшение показателей газообмена [7, 24, 25]. Современные исследования показывают, что лечение липонуклеотидами, важными предшественниками синтеза фосфолипидов сурфактанта, купирует индуцированное вирусом гриппа острое повреждение легких (ОПЛ) у мышей [26], демонстрируя, что модуляция ЛС может иметь перспективу в лечении ОПЛ и ОРДС у людей.

- **Таблица 3.** Патофизиология нарушения обмена липидов в альвеолах при распространенных легочных заболеваниях
- **Table 3.** Pathophysiology of alveolar lipid metabolism disorders in common pulmonary diseases

Заболевания	Механизм нарушения обмена липидов
Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС/РДСВ)	Накопление нейтральных липидов
	Дефицит липидов сурфактанта
	Повышенная ФЛ-опосредованная полимеризация фибрина
	Аномалия сурфактантных липидов
	Нарушенный транспорт липидов
	Протективная роль сфинголипидов
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	Дефицит липидов сурфактанта
	Нарушенный обратный транспорт липидов
	Повреждение альвеолоцитов 2-го типа
	Нарушенная альвеолярная архитектура
	Нарушение передачи сигналов сфинголипидов альвеолярным макрофагам
	Нарушенный метаболизм липидов в альвеолярных макрофагах
	Снижение метаболизма липидов в альвеолоцитах 2-го типа
	Стресс эндоплазматического ретикулума в альвеолоцитах 2-го типа
	Повреждение альвеолоцитов 2-го типа
	Нарушенный метаболизм липидов в альвеолярных макрофагах
	Нерегулируемое производство эйкозаноидов
	Нарушенная регуляция передачи сигналов сфинголипидов
Уменьшение площади альвеолярной поверхности	
Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП)	Накопление люминального сурфактанта
	Накопление холестерина
	Нарушенный транспорт липидов
	Взаимодействие липидов «хозяин – патоген»
	Диффузное альвеолярное повреждение
Грипп	Липидопосредованная защита хозяина
	Взаимодействие липидов «хозяин – патоген»
SARS и SARS-CoV-2	Диффузное альвеолярное повреждение
	Гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа

Отсутствие доказанной в метаанализах клинической эффективности экзогенного сурфактанта способствовало тому, что за рубежом нет препаратов сурфактанта, разрешенных для лечения ОРДС у взрослых пациентов. В России в 2003 г. препарат Сурфактант-БЛ, синтезированный из легких крупного рогатого скота, максимально приближен по своему составу к ЛС человека. Препарат

содержит ФЛ – 75–82%; нейтральные липиды – 5–6%; свободный холестерин и его эфиры – 9–11%; СП-Б и СП-С суммарно – 1,8–2,5%; величина частиц – 0,2–0,5 мкм, агрегатов – 1,5 мкм, оптимальных для альвеолярного осаждения.

Сурфактант-БЛ был разрешен для лечения ОРДС у взрослых, эффективность которого продемонстрирована при повреждениях легких различной этиологии [24]. Необходимо отметить, что препарат Сурфактант-БЛ выпускается с 2008 г. компанией ООО «Биосурф» (Санкт-Петербург, Россия). В 2023 г. он прошел повторную регистрацию с международным непатентованным наименованием Таурактант в компании ООО «Аксельфарм» (Москва) в форме выпуска лиофилизата для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения во флаконах по 75 мг (АТХ R07AA30).

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР), утвержденных в 2020 г., учитывая позиции доказательной медицины, не рекомендуется рутинное применение сурфактант-терапии при ОРДС. Однако с учетом данных многоцентровых РКИ и положительного отечественного опыта акцентируется внимание на возможной пользе сурфактант-терапии у пациентов с ОРДС, ассоциированным с прямым повреждением легких [27].

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ, ВЫЗВАННЫЙ SARS-COV-2

Постмортальные исследования пациентов, умерших от ОРДС, вызванного SARS-CoV-2, показали снижение экспрессии генов сурфактантных белков в легких [28], что имеет сходную патофизиологию с РДС новорожденных [7], при котором эффективность сурфактант-терапии доказана в РКИ. Исследования ЖБАЛ и эндотрахеального аспирата у пациентов с тяжелым течением COVID-19 демонстрируют дефицит ЛС, как предполагается, вследствие прямого цитопатического повреждения вирусом SARS-CoV-2 альвеолоцитов 2-го типа, являющихся основным местом синтеза, секреции и рециркуляции ЛС [29]. Другим косвенным механизмом является активация альвеолярных макрофагов, в результате чего происходит чрезмерный воспалительный ответ, который приводит к цитокиновому шторму (синдром активации макрофагов) с последующим повреждением иммунных клеток и компонентов АКМ [11, 18].

Еще одним механизмом, способствующим изменению качественного состава ЛС и нарушению его функции, может быть выработка аутоантител IgA против белков сурфактанта В и С у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [30]. Также установлено, что деградация альвеолярного гликокаликса может опосредовать повреждение легких путем нарушения функции сурфактанта независимо от повреждения альвеолярных эпителиальных клеток [14].

В целом повышенная проницаемость АКМ, регистрируемая при ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, способствует просачиванию сурфактантных белков в кровь, что

определяется повышенным содержанием их в циркуляции. Поэтому SP-A и SP-D могут быть важными клиническими маркерами повреждения АКМ, опосредованной инфекцией SARS-CoV-2, и служить ориентиром для старта сурфактант-терапии [11].

Экспериментальные данные, выполненные на клеточной линии Vero, демонстрируют, что рекомбинантный фрагмент сурфактантного белка D человека (rfhSP-D) блокирует связывание S-белка SARS-CoV-2 с АПФ-2-рецептором (ангиотензинпревращающий фермент 2), в результате чего происходит ингибирование репликации вируса SARS-CoV-2 примерно в 5,5 раза более эффективное, чем у противовирусного препарата ремдесивир (100 мкМ) [31]. Полученные результаты свидетельствуют о возможном использовании в будущем rfhSP-D в качестве ингибитора S-белка SARS-CoV-2 *in vivo* (как противовирусный препарат) и теоретически обосновывают перспективы применения сурфактант-терапии при новой коронавирусной инфекции.

Первые результаты применения сурфактант-терапии ОРДС взрослых, обусловленного COVID-19, оказались весьма многообещающими: экзогенный сурфактант приводил к улучшению параметров оксигенации, увеличению статической податливости легких [2, 23]. Кроме того, в одном из исследований была выявлена положительная тенденция к снижению смертности [8]. Раннее введение ЛС сокращало продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и уменьшало время отлучения от вентилятора [32]. Вероятно, раннее начало терапии экзогенным сурфактантом до проведения интубации трахеи и ИВЛ окажется еще более эффективным [23, 33]. Предположительно, такая терапия снизит риск прогрессирования заболевания, уменьшит потребность в интубации трахеи и ИВЛ и, возможно, положительно повлияет на летальность [33].

Один из доступных в настоящее время методов доставки сурфактанта – ингаляционный. Развитие технологий привело к широкому внедрению в клиническую практику электронно-сетчатых меш-небулайзеров с вибрирующей сеткой, которые улучшили легочную депозицию лекарственных препаратов и сократили время процедуры. Важно, что при использовании ингаляторов нового поколения ультраструктура и целостность сурфактанта, его характеристики не изменяются [34]. Установлено, что меш-небулайзер, в сравнении со струйным небулайзером, доставляет в дыхательные пути в 3 раза больше препарата с радиоактивной меткой [35]. В моделях на животных небулайзерная терапия сурфактантом сопровождалась меньшей частотой неблагоприятных гемодинамических эффектов по сравнению с болюсным введением, приводила к улучшению однородности распределения препарата [2, 23]. Предварительные данные позволяют предположить, что у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19, находящихся на неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) или получающие высокопоточную кислородотерапию [36], использование небулайзерного сурфактанта будет оказывать дополнительный положительный эффект на исход заболевания [24, 37].

Таким образом, успех сурфактант-терапии тяжелых форм COVID-19 был задокументирован в нескольких пилотных исследованиях и побудил медицинское сообщество провести крупные международные клинические исследования фазы 2, которые ведутся в настоящее время [38]. С 2021 г. сурфактант-терапия включена во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» Минздрава России [39].

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Внебольничная пневмония (ВП) – наиболее частая причина острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС, по патофизиологической характеристике представляет собой инфекционный альвеолит, чаще всего вызываемый респираторными вирусами (23%), грамотрицательными или грамположительными бактериями (11%) и смешанными вирусно-бактериальными инфекциями (3%), при этом в 62% случаев возбудители не выявляются. Реже пневмония возникает в результате грибковых или паразитарных инфекций (1%), хотя риск их возникновения увеличивается у лиц с ослабленным иммунитетом [6]. В последние годы клиническое использование экспресс-молекулярных методов показало, что такие вирусы, как грипп, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), аденовирус и коронавирус SARS-CoV-2, возможно, являются первоначальной причиной ВП, наряду со смешанными вирусно-бактериальными инфекциями *S. pneumoniae* и *S. aureus* [6, 40, 41].

Качественные и количественные аномалии ЛС, возникающие вследствие пневмонии, подобны изменениям при ОРДС, только менее выражены [1, 10]. Респираторные образцы, полученные от пациентов с бактериальной пневмонией с помощью БАЛ, показали уменьшение фосфатидилхолина, фосфатидилглицерола и сниженную концентрацию СБ-А [1]. Поскольку эпителий легких постоянно подвергается воздействию окружающей среды, ЛС обеспечивает первую линию защиты от инфекции, усиливая удаление патогенов, модулируя реакцию воспалительных клеток и оптимизируя биофизическую активность легких. Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что ЛС может влиять на различные компоненты противоинфекционной защиты. Сурфактант увеличивает фагоцитозную активность макрофагов, подавляет пролиферацию лимфоцитов, уменьшает выделение медиаторов воспаления и обладает антибактерицидными и антивирусными свойствами [4]. Сурфактант как поверхностно-активный агент, «мыло», может проникать в оболочку вируса, расщеплять ее и высвобождать содержимое в окружающую среду.

В патогенезе ответа на микробную инвазию легочной ткани одну из ключевых ролей играют сурфактантные белки SP-A и SP-D, которые участвуют в каскаде реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета [6, 42]. Установлено, что SP-A и SP-D являются членами семейства коллектинов (коллагенсодержащие лектины С-типа), входящих в суперсемейство лектинов С-типа (C-type

lectin receptors, CLRs), которые относятся к системе паттерн-распознающих рецепторов (англ. pattern-recognition receptors, PRRs) [43]. Поэтому SP-A и SP-D участвуют в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (англ. pathogen associated molecular patterns – PAMPs) бактерий, вирусов, грибов, паразитов, простейших и собственных поврежденных клеток, а также их элиминации из инфицированного организма [6, 41, 43]. У грамотрицательных бактерий белки SP-A и SP-D распознают и связываются с липополисахаридом (ЛПС), находящимся в стенках их клеточных мембран. Соответственно, ЛПС распознается иммунной системой хозяина, включая толл-подобные рецепторы (TLR), и запускает клеточное высвобождение провоспалительных цитокинов, эйкозаноидов и мощных сосудорасширяющих средств. Таким образом, ЛПС взаимодействует с ЛС и инактивирует его [41].

Повреждение альвеолярных структур при тяжелой ВП приводит к просачиванию SP-A и SP-D в кровь и, соответственно, увеличению их уровня в циркуляции крови. Поэтому уровень белков SP-A и SP-D можно рассматривать в качестве маркеров тяжести пневмонии. Это на сегодняшний день является перспективным направлением перфеницированной (персонализированной) медицины как с точки зрения детального понимания патогенеза легочных инфекций, так и с точки зрения терапевтического потенциала рекомбинантных фрагментов человеческих SP-A и SP-D [44].

Важную роль в патогенезе пневмонии играет нарушение гомеостаза липидов ЛС. Исследование ЖБАЛ у людей с бактериальной пневмонией демонстрирует умеренное снижение ФЛ сурфактанта, заметное снижение глицерофосфолипида и увеличение количества фосфатидилинозитола и сфингомиелина [1, 19]. Установлено, что наиболее доминирующие молекулярные виды ФЛ – фосфатидилглицерол, пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол ингибируют воспалительные реакции, индуцированные множественными толл-подобными рецепторами (TLR2/1, TLR3, TLR4 и TLR2/6), взаимодействуя с подмножествами компонентов мультибелковых рецепторов. Эти липиды также оказывают мощное противовирусное действие против РСВ и гриппа А *in vitro*, ингибируя связывание вируса с клетками-хозяевами. Пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол ингибируют эти вирусные инфекции *in vivo* на нескольких животных моделях. Особо следует отметить, что эти липиды заметно ослабляют инфекцию SARS-CoV-2, включая ее варианты. Также эти липиды представляют собой природные соединения, которые уже существуют в легких и, таким образом, с меньшей вероятностью вызывают неблагоприятные иммунные реакции у хозяев. В совокупности эти данные показывают, что пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол обладают большим потенциалом в качестве новых терапевтических препаратов для применения против воспалительных соединений и профилактических средств для лечения широкого спектра РНК-респираторных вирусов [4].

Многие исследователи обращают внимание на механизмы регуляции липидного обмена в органах дыхания как на возможную цель для лечения и профилактики COVID-19 [4, 38] и других вирусных пневмоний. В этой связи интересные данные получены при аутопсии легких 23 больных, умерших от COVID-19-ассоциированной пневмонии, и 18 больных, умерших от пневмонии другой этиологии, в сравнении с результатами аутопсий легких у 10 лиц, умерших без пневмонии [45]. У пациентов, умерших от пневмонии, вне зависимости от ее этиологии, морфометрический анализ выявил внеклеточные и внутриклеточные отложения липидов, особенно в альвеолах и стенках сосудов, прилегающих к зонам воспаления, где они, по-видимому, нарушают кровоток. Хромато-масс-спектрометрия показала, что содержание ненасыщенных жирных кислот было повышено в местах воспаления по сравнению с интактными участками того же легкого. При этом, согласно анализу секвенирования РНК и данным количественной ПЦР, гены, участвующие в метаболизме липидов, были подавлены. Возможно, активация макрофагов приводит к метаболическим сдвигам и усилению синтеза жирных кислот. Однако еще предстоит понять, как изменения липидного обмена приводят к отложению липидов в легких. Это может быть связано с измененной активностью генов, кодирующих ферменты метаболизма липидов. Кроме того, накопление липидов при пневмонии может быть результатом распада тканей в воспаленных участках и неспособности макрофагов удалять накопленные липиды. Эти данные в целом согласуются с опубликованными ранее результатами по изменению уровня липидов в ЖБАЛ у пациентов с ОРДС и пневмонией (табл. 1–3) [1, 10, 19]. Также ранее сообщалось о снижении содержания насыщенных и увеличении ненасыщенных жирных кислот при пневмонии [46].

Таким образом, результаты исследования [45] продемонстрировали, что обмен липидов в целом, и в частности ЛС, играют важную роль в патогенезе пневмоний различной этиологии. Возможно, патологические изменения легочной ткани в виде зон «матового стекла» и других «фиброзоподобных аномалий», выявляемых при компьютерной томографии, обусловлены не только воспалением, тромбозом и фиброзом, но и отложением липидов в области патологического процесса, что необходимо учитывать при интерпретации рентгенологических данных и выборе методов лечения.

Хотя исследования на животных с вирусной пневмонией показали многообещающие результаты [4, 10, 38], опыт назначения экзогенного сурфактанта пациентам с ВП ограничен несколькими работами. Так, использование препарата Сурфактант-БЛ в комплексном лечении вирусной и вирусно-бактериальной внебольничной пневмонии у пациентов с тяжелым течением гриппа А (H1N1) оказывает положительный эффект в отношении улучшения параметров оксигенации, времени нахождения на ИВЛ и летальности [7, 47, 48].

В другом исследовании проведен сравнительный ретроспективный анализ клинических, лабораторных данных и исходов у 39 пациентов с SARS-CoV-2 –

пневмонией тяжелого течения, находившихся на высокопоточной кислородотерапии, из которых 19 человек дополнительно получали ингаляционный Сурфактант-БЛ в дозе 75 мг х 2 раза в сутки через небулайзер в течение 5 дней. Результаты показали, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на ИВЛ сдерживает прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвращает ИВЛ и улучшает выживаемость [36].

Многоцентровое проспективное нерандомизированное контролируемое пострегистрационное клиническое исследование ингаляционной терапии препаратом Сурфактант-БЛ в дозе 1 мг/кг 2–3 раза в день в комплексном лечении пациентов с тяжелой формой пневмонии, связанной с COVID-19 (122 пациента, 56 – группа сурфактант-терапии), также продемонстрировало, что ингаляционная сурфактант-терапия значимо снижает частоту перевода больных на ИВЛ и летальность [49].

Таким образом, отечественный опыт применения препарата Сурфактант-БЛ у пациентов с пневмонией позволяет рекомендовать начало ингаляционного введения через меш- или компрессионный небулайзер препарата (в дозировке 75 мг дважды в сутки до 10 дней или 1 мг/кг 2–3 раза в день) в случае снижения сатурации менее 92% ($SpO_2 \leq 92\%$) при дыхании атмосферным воздухом. В случае снижения индекса оксигенации ниже 300 мм рт. ст. необходим эндотрахеальный или эндобронхиальный путь введения Сурфактанта-БЛ.

ЗАТЯЖНАЯ ПНЕВМОНИЯ И ПОСТКОВИДНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Около 10–30% пациентов с ВП имеют затяжное течение заболевания, т. е. пневмония не разрешается более месяца [50]. Одной из причин такого затяжного течения пневмонии может быть сохраняющаяся дисфункция ЛС, приводящая к микроателектазированию пораженных альвеол и наличию т. н. «остаточных патологических изменений легочной ткани» по рентгенологическим данным, что потенциально устраняется заместительной сурфактант-терапией. Пример положительного применения экзогенного сурфактанта продемонстрирован при затяжном течении пневмоний у 70 пациентов, получавших ингаляционный Сурфактант-БЛ через небулайзер в течение 14 дней в сравнении с 40 пациентами с затяжной пневмонией, не получавших сурфактант. У пациентов, получавших препараты сурфактанта, сроки разрешения пневмонии были достоверно короче [51].

До 4,8% переболевших COVID-19 могут иметь признаки т. н. «ковид-индуцированного интерстициального заболевания легких» (КИ-ИЗЛ), под которым понимается наличие персистирующего интерстициального воспаления в период более 6 нед. после перенесенного COVID-19, не связанного с другой инфекцией, лекарственными или иными экзогенными факторами и системными заболеваниями [52]. Однако до настоящего времени не сформулировано ни определения болезни, ни единых подходов к ведению таких пациентов [53].

Изменения, фиксируемые компьютерной томограммой у больных КИ-ИЗЛ, чаще всего соответствуют паттерну организующейся пневмонии (перибронховаскулярные и субплевральные фокусы консолидации и «матового стекла» в комбинации с симптомом «гало» или «обратного гало»). На втором месте по частоте встречаемости находится паттерн клеточного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии (зоны «матового стекла» с ретикулярными изменениями преимущественно субплеврального расположения и тяготеющие к базальным отделам). Гистологически у этих больных также находят признаки организующейся или неспецифической интерстициальной пневмонии со следами перенесенного ДАП. Основной метод лечения КИ-ИЗЛ предполагает назначение системных глюкокортикостероидов в средних дозах с постепенным их снижением до полной отмены [53–55].

В Научно-исследовательском институте пульмонологии ФМБА России разработан метод лечения пациентов, перенесших вирусную пневмонию в рамках COVID-19, у которых после выписки сохранялась выраженная дыхательная недостаточность, требующая постоянной кислородной поддержки, без тенденции к уменьшению зависимости от кислорода. Метод основан на патогенетическом механизме постковидного поражения легких, который формируется за счет нарушения синтеза эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа, несущими рецепторы АПФ2, являющихся лигандами S-белка SARS-CoV-2. В результате в легких формируются множественные ателектазы, которые резко ограничивают газообменную поверхность и приводят к длительной дыхательной недостаточности. Разработана технология лечения, которая состоит из 2 этапов. Сначала проводится расправление ателектазированных (спавшихся) зон легких путем применения сеансов неинвазивной (масочной) вентиляции легких (НИВЛ) в течение 30 мин, с давлением на выдохе 6–8 см вод. ст. Сразу после сеанса НИВЛ пациент ингалирует через небулайзер раствор препарата сурфактанта 75 мг, растворенного в 5 мл 0,9%-ного натрия хлорида. Применение такого лечения трижды в день уже к 5-му дню приводит к существенному снижению потребности в кислороде в среднем на 45%, а к 14-му дню – на 65% [52].

В подтверждение гипотезы о том, что сохраняющаяся дисфункция ЛС может способствовать постковидному поражению легких, опубликованы данные о наличии в циркуляции повышенного уровня белков SP-A и SP-D у пациентов со сниженной диффузионной способностью легких даже через 6 мес. после перенесенного заболевания [56].

В настоящее время в литературе описано несколько случаев положительного применения сурфактант-терапии у пациентов, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию, с сохраняющимися вентиляционными нарушениями, снижением толерантности к физической нагрузке и постковидными изменениями по рентгенологическим данным [57, 58], что, безусловно, обосновывает необходимость проведения хорошо спланированных РКИ.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание с множественными фенотипами или эндотипами, характеризующееся развитием хронического воспаления с участием тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов, что приводит к формированию вариабельной бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей [59, 60]. Сурфактант нижних дыхательных путей является важным фактором, контролирующим толщину стенки и диаметр дыхательных путей. Сурфактант покрывает тонким слоем не только альвеолы, но и малые дыхательные пути диаметром менее 2 мм (респираторные и терминальные бронхиолы, которые в стенках не содержат хряща) и тем самым предотвращает их спадение на выдохе (феномен «воздушной ловушки»). Кроме того, ЛС обладает противоотечным и противовоспалительным действием, влияет на мукоцилиарный клиренс и тонус гладкой мускулатуры бронхов, участвует в удалении аллергенов и других аэрополлютантов, ингибирует связывание IgE и освобождение гистамина и других биологически активных веществ из сенсibilизированных базофилов, тучных клеток или эозинофилов, подавляет пролиферацию В- и Т-клеток и модулирует иммунный ответ дендритными клетками и макрофагами [59, 60].

Зафиксированы разнонаправленные сдвиги содержания компонентов ЛС в ЖБАЛ, мокроте или сыворотке крови у больных БА, что свидетельствует о нарушении гомеостаза ЛС и его непосредственном участии в патогенезе заболевания [60]. Недавно установлено, что физическая нагрузка или вдыхание сухого воздуха вызывает деградацию сурфактанта вследствие гидролиза ФЛ и усиление активности фосфолипазы и продукции эйкозаноидов в респираторных образцах у пациентов с БА, что увеличивает гиперреактивность и бронхообструкцию [61].

Интересные данные получены в исследовании «Генетика астмы в Коста-Рике» (GACRS) с участием 1 165 детей с БА в возрасте от 6 до 14 лет. Изучено содержание в крови у пациентов полярных и неполярных липидов; свободных жирных кислот, желчных кислот и метаболитов промежуточной полярности, полярных метаболитов, включая аминокислоты, ацилкарнитины и амины, методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС). Дополнительным методом профилирования ЖХ-МС измерялись промежуточные метаболиты, включая пурины и пиримидины, а также ацил-КоА. Последующий кластерный анализ всего метаболома пациентов продемонстрировал наличие особого эндотипа БА, связанного с нарушением гомеостаза ЛС. Сложные эфиры холестерина, триглицериды и жирные кислоты были одними из наиболее важных факторов принадлежности к этому метабоэндотипу. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции гомеостаза ЛС может влиять на тяжесть БА [62]. Метаанализ исследований по изучению связи БА с уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП),

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, включающий 32 604 взрослых пациентов (3 458 – в группе БА и 29 146 – в контрольной группе), показал, что уровни ЛПНП и общего холестерина были выше у пациентов с БА, чем у пациентов, не страдающих БА. При этом содержание ЛПВП и триглицеридов значительно не отличалось [63].

Положительный эффект препарата Surfacen® (синтезированный из органических экстрактов БАЛ свиней) продемонстрирован в модели острой БА, вызванной мышинным аллергеном, с использованием аллергенов клещей домашней пыли. В терапевтических экспериментальных условиях мышей сначала сенсibilизировали путем введения двух доз (подкожно) аллергена *Dermatophagoides siboney* в гидроксиде алюминия с последующим однократным интраназальным введением аллергена. Затем сенсibilизированным мышам вводили аэрозоль гипертонического 3%-ного NaCl, сальбутамола 0,15 мг/кг либо Surfacen® 16 мг в экспериментальную камеру на 22, 23 и 24 дня. Кроме того, мышей подвергали аэрозольному заражению аллергеном на 25-й день. Surfacen® показал расширение бронхов и ингибирование воспаления Th2-типа (более низкие уровни IL-5 и IL-13 в ЖБАЛ), что увеличивало содержание IFN- γ и не изменяло уровень IL-10 в ЖБАЛ. Кроме того, введение Surfacen® было связано с заметным снижением сывороточного уровня специфического IgE при воздействии аллергена, а также с увеличением количества антител IgG2a, что предполагает потенциальные противоаллергические эффекты с переключением на Th1-тип иммунного ответа.

Таким образом, Surfacen® индуцировал положительный фармакологический эффект с бронхолитическим эффектом, сравнимый с сальбутамолом, а также демонстрировал противовоспалительное, антиаллергическое и иммуномодулирующее действие экзогенного сурфактанта.

Имеется положительный опыт ингаляционного применения через компрессионный небулайзер отечественного препарата Сурфактант-БЛ в нескольких исследованиях. В общей сложности наблюдали 69 пациентов с тяжелым течением БА. К базисной терапии ингаляционным кортикостероидом (ИК) и бронходилататором короткого или длительного действия добавляли ингаляции Сурфактанта-БЛ по схеме: по 25 мг в сутки в течение 7 дней, далее по 25 мг с постепенным увеличением интервала до 4–5 дней, всего от 16 до 36 ингаляций. Общая длительность курса лечения составляла от 40 до 84 дней. Применение Сурфактанта-БЛ значительно снижало частоту симптомов заболевания и кратность использования бронхолитиков, уменьшало дозу ИК в 2 раза и достоверно улучшало показатели функции легких, что наблюдалось у 70% пациентов [64–67].

Однако необходимы дальнейшие РКИ, чтобы найти безопасные и эффективные способы применения ПАВ для лечения пациентов с БА.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Курение табака считается наиболее важным фактором, способствующим возникновению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), однако только у 10–40% курильщиков развивается ХОБЛ, указывая на то, что в патогенезе ХОБЛ могут быть вовлечены другие внешние или внутренние факторы, в т. ч. сурфактантопатии. Заболевание характеризуется обструкцией дыхательных путей, которая не является полностью обратимой и вызвана сложным взаимодействием между генетическими факторами риска и факторами риска окружающей среды (наиболее часто курением) [68]. Считается, что у пациентов с ХОБЛ, так же как при БА, имеются значительные изменения гомеостаза ЛС, хотя его вклад в патогенез или прогрессирование заболевания не ясен. Предполагается, что воспалительное ремоделирование дыхательных путей, особенно малых дыхательных путей, и эмфизематозная деструкция альвеолярного эпителия, приводящая к гибели или дисфункции клеток Клара (локализуются в терминальных бронхиолах), альвеолоцитов 2-го типа и альвеолярных макрофагов, а также хроническое воздействие табачного дыма на слой ПАВ, покрывающий альвеолы, верхние и нижние дыхательные пути, являются основным патогенетическим звеном, объясняющим дисфункцию ЛС у пациентов с ХОБЛ.

В подтверждение данным предположениям получены результаты исследования на мышинной модели ХОБЛ с эмфиземой и утолщением стенки дыхательных путей, которые продемонстрировали снижение содержания SP-A, SP-D в легочной ткани. При ХОБЛ, в зависимости от тяжести заболевания, уровни SP-A и SP-D снижались в ЖБАЛ, но увеличивались в сыворотке. Сывороточные уровни SP-A и SP-D отрицательно коррелировали с показателями ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и положительно коррелировали с показателями СРБ, лейкоцитов, соотношения лейкоцитов и лимфоцитов. При этом отмечалось, что чем ниже уровень SP-A и SP-D в ЖБАЛ, тем хуже функция легких и выше вероятность возникновения осложнений и необходимость использования аппарата ИВЛ. Более того, аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с ХОБЛ, сгруппированных по степени тяжести GOLD (группа GOLD 1–2 против группы GOLD 3–4). Таким образом, чем хуже состояние больного, тем более выражены изменения сурфактантных белков, что доказывает их участие в патогенезе ХОБЛ [69].

В других работах установлена взаимосвязь между уровнем SP-D [70] и SP-B [71] в сыворотке крови с тяжестью ХОБЛ и риском смерти. Исследование протеома и липидома в ЖБАЛ методом масс-спектрометрии и определение содержания белков сурфактанта в сыворотке крови у бывших курильщиков с легкой и умеренной формой ХОБЛ показали снижение концентрации общего фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидилинозитола, SP-B, SP-A и SP-D и их корреляцию с функцией легких. Общий фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидилинозитол, SP-A, SP-B, SP-D обратно коррелировали с компьютерно-томографическими признаками

поражения мелких дыхательных путей («мозаичная перфузия», различная плотность на вдохе и выдохе). Также содержание общего фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидилинозитола, SP-A, SP-B, SP-D обратно коррелировали с эмфиземой соответственно. При этом уровень эластазы нейтрофилов, которая, как известно, расщепляет SP-A и SP-D, был повышен в крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой и обратно коррелировал с SP-A и SP-D. Уровень SP-D в сыворотке крови был повышен при ХОБЛ по сравнению со здоровыми курившими и предсказывал тяжесть ХОБЛ. Полученные результаты исследования отражали глобальную дисрегуляцию метаболизма сурфактанта при ХОБЛ, связанную с эмфиземой, что дает новое понимание потенциальных механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания [72].

К сожалению, имеет место только одно проспективное многоцентровое РКИ, выполненное у 87 взрослых пациентов со стабильным хроническим бронхитом, оценивающее влияние введения небулайзерного сурфактанта на экспекторацию мокроты, функцию легких и респираторные симптомы в сравнении с применением физиологического раствора (плацебо). В группе сурфактанта по сравнению с плацебо ингаляции аэрозоля сурфактанта 3 раза в день в течение 14 дней улучшали мукоцилиарный клиренс мокроты и функцию легких (рост ОФВ1 и ФЖЕЛ более чем на 10%, уменьшение доли соотношения остаточного объема к общей емкости легких) [73].

В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ совместно с ООО «Биосурф» разработан способ заместительной сурфактант-терапии и проведена его апробация у 8 пациентов с ХОБЛ. Пациентам на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГС) и бронходилататоров применяли Сурфактант-БЛ, который вводили ингаляционно ежедневно один раз в день в дозе 20–25 мг на введение в течение 10–15 дней, затем по 10 мг через день в течение 3–6 нед., а в случае ухудшения состояния – 5–10 ингаляций Сурфактанта-БЛ по 25 мг ежедневно с продолжением ингаляций глюкокортикостероидов и бронходилататоров. Проведение ингаляций Сурфактанта-БЛ осуществляли не ранее чем через 30 мин после приема ИГС и бронходилататоров. Данная методика позволяет ускорить ремиссию ХОБЛ при уменьшении количества поддерживающих препаратов, увеличить длительность периода между обострениями заболевания [74].

Таким образом, положительный опыт применения сурфактант-терапии у пациентов с ХОБЛ указывает на потенциальную терапевтическую ценность таргетного использования экзогенного сурфактанта в их лечении, что требует подтверждения в масштабных РКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что о существовании сурфактанта известно более 90 лет, имеется опыт применения его препаратов около 50 лет, на сегодняшний день разработаны

зарубежные рекомендации по сурфактант-терапии только при РДС у новорожденных. Применение препаратов экзогенного сурфактанта у взрослых обсуждается в отечественных рекомендациях по ведению пациентов с ОРДС, COVID-19, гриппом и туберкулезом легких в качестве аддитивной терапии. В целом ясно, что поддержание гомеостаза ЛС значительно нарушается при различных острых и хронических заболеваниях легких, а также в контексте воздействия окружающей среды и табачного дыма. Являются ли эти эффекты, влияющие на состав и целостность сурфактанта, причиной или следствием заболевания легких еще предстоит выяснить. Данные, суммированные

в этом обзоре, убедительно свидетельствуют о необходимости разработки методов диагностики сурфактантопатии при заболеваниях органов дыхания, а также подчеркивают важность поиска биомаркеров, оптимизирующих сурфактант-терапию. Обсуждаются также некоторые данные, свидетельствующие о том, что модуляция сурфактанта путем прямого экзогенного введения или фармакологической стимуляции имеет отличную перспективу в лечении многих бронхолегочных заболеваний в будущем. 

Поступила / Received 05.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2023

Принята в печать / Accepted 26.09.2023

Список литературы / References

- Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):765–774. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-507FR>.
- Herman L, De Smedt SC, Raemdonck K. Pulmonary surfactant as a versatile biomaterial to fight COVID-19. *J Control Release*. 2022;342:170–188. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.023>.
- Гасанов СШ, Мирзоева ИА, Алджанова СБ, Гасымова ЕА, Гулиева ГМ. Современные представления о функциях белков легочного сурфактанта. *Медицинские новости*. 2019;(2):44–46. Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599>. Gasanov CS, Mirzoeva IA, Aldzhanova SB, Gasymova EA, Gulieva GM. Modern representations of the functions of the pulmonary surfactant proteins. *Meditsinskie Novosti*. 2019;(2):44–46. (In Russ.) Available at: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599>.
- Numata M, Kandasamy P, Voelker DR. The anti-inflammatory and antiviral properties of anionic pulmonary surfactant phospholipids. *Immunol Rev*. 2023;317(1):166–186. <https://doi.org/10.1111/imr.13207>.
- Cañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. Lipid-Protein and Protein-Protein Interactions in the Pulmonary Surfactant System and Their Role in Lung Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3708. <https://doi.org/10.3390/ijms21103708>.
- Long ME, Mallampalli RK, Horowitz JC. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(10):747–769. <https://doi.org/10.1042/CS20210879>.
- Розенберг ОА. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>. Rosenberg OA. Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):50–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
- Piva S, DiBlasi RM, Slee AE, Jobe AH, Roccaro AM, Filippini M et al. Surfactant therapy for COVID-19 related ARDS: a retrospective case-control pilot study. *Respir Res*. 2021;22(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01603-w>.
- Meng SS, Chang W, Lu ZH, Xie JF, Qiu HB, Yang Y, Guo FM. Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0761-y>.
- Milad N, Morissette MC. Revisiting the role of pulmonary surfactant in chronic inflammatory lung diseases and environmental exposure. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2021>.
- Ghati A, Dam P, Tasdemir D, Kati A, Sellami H, Sezgin GC et al. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2021;51:101413. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2020.101413>.
- Rahaman S, Chowdhury B, Acharjee A, Singh B, Saha B. Surfactant-based therapy against COVID-19: A review. *Tenside Surfactants Detergents*. 2021;58(6):410–415. <https://doi.org/10.1515/tsd-2021-2382>.
- Ишутина ОВ. Сурфактантная система лёгких. Обзорная статья. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(4):7–17. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>. Ishutina OV. Surfactant system of the lungs. Review article. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021;20(4):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>.
- Rizzo AN, Haeger SM, Oshima K, Yang Y, Wallbank AM, Jin Y et al. Alveolar epithelial glycocalyx degradation mediates surfactant dysfunction and contributes to acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight*. 2022;7(2):e154573. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.154573>.
- Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:371–393. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104644>.
- Zhuo R, Rong P, Wang J, Parvin R, Deng Y. The Potential Role of Bioactive Plasmalogens in Lung Surfactant. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:618102. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.618102>.
- Schicht M, Rausch F, Finotto S, Mathews M, Mattil A, Schubert M et al. SFTA3, a novel protein of the lung: three-dimensional structure, characterisation and immune activation. *Eur Respir J*. 2014;44(2):447–456. <https://doi.org/10.1183/09031936.00179813>.
- Wang S, Li Z, Wang X, Zhang S, Gao P, Shi Z. The Role of Pulmonary Surfactants in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:698905. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.698905>.
- Agudelo CW, Samaha G, Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01278-8>.
- Battaglioli D, Fazzini B, Silva PL, Cruz FF, Ball L, Robba C et al. Challenges in ARDS Definition, Management, and Identification of Effective Personalized Therapies. *J Clin Med*. 2023;12(4):1381. <https://doi.org/10.3390/jcm12041381>.
- Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD004477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004477.pub3>.
- Willson DF, Truweit JD, Conaway MR, Traul CS, Egan EE. The Adult Calfactant in Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. *Chest*. 2015;148(2):356–364. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1139>.
- Avdeev SN. COVID-19: Opportunities to Improve Prognosis. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):404–411. <https://doi.org/10.1134/S101933162040025>.
- Баутин АЕ, Осовских ВВ, Хубулава ГГ, Гранов ДА, Козлов ИА, Ерохин ВВ и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. *Клинические исследования лекарственных средств в России*. 2002;(2):18–23. Bautin AE, Osovskikh VV, Khubulava GG, Granov DA, Kozlov IA, Erokhin VV et al. Multicenter clinical trials of surfactant-BL for the treatment of respiratory distress syndrome in adults. *Klinicheskie Issledovaniya Lekarstvennykh Sredstv v Rossii*. 2002;(2):18–23. (In Russ.).
- Meng H, Sun Y, Lu J, Fu S, Meng Z, Scott M, Li Q. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):849–856. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.11.006>.
- Rosas LE, Doolittle LM, Joseph LM, El-Musa H, Novotny MV, Hickman-Davis JM et al. Postexposure Liponucleotide Prophylaxis and Treatment Attenuates Acute Respiratory Distress Syndrome in Influenza-infected Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64(6):677–686. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-04650C>.
- Ярошецкий АИ, Грицин АИ, Авдеев СН, Власенко АВ, Еременко АА, Заболотских ИБ и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(2):5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.

- Yaroshetsky AI, Gritsan AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskikh IB et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(2):5–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.
28. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe A et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature*. 2021;595(7865):107–113. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03570-8>.
29. Calkovska A, Kolomaznik M, Calkovsky V. Alveolar type II cells and pulmonary surfactant in COVID-19 era. *Physiol Res*. 2021;70(S2):S195–S208. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934763>.
30. Sinnberg T, Lichtensteiger C, Ali OH, Pop OT, Jochum AK, Risch L et al. Pulmonary Surfactant Proteins Are Inhibited by Immunoglobulin A Autoantibodies in Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):38–49. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-00110C>.
31. Madan T, Biswas B, Varghese PM, Subedi R, Pandit H, Idicula-Thomas S et al. A Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Inhibits Infectivity and Replication of SARS-CoV-2 in Clinical Samples. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;65(1):41–53. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-00050C>.
32. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M et al. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;288:103645. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103645>.
33. Волчкова ЕВ, Александрович ЮС, Титова ОН, Кузубова НА, Волчков ВА, Пискунов ДП и др. Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(7):352–359. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.
- Volchkova EV, Aleksandrovich YuS, Titova ON, Kuzubova NA, Volchkov VA, Piskunov DP et al. Pulmonary surfactant in the complex treatment of severe pneumonia associated with COVID-19. Efficacy markers. *RMI. Medical Review*. 2022;6(7):352–359. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.
34. Dushianthan A, Clark H, Madsen J, Mogg R, Matthews L, Berry L et al. Nebulised surfactant for the treatment of severe COVID-19 in adults (COV-Surf): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1014. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04944-5>.
35. Galindo-Filho VC, Ramos ME, Rattes CS, Barbosa AK, Brandão DC, Brandão SC et al. Radioaerosol Pulmonary Deposition Using Mesh and Jet Nebulizers During Noninvasive Ventilation in Healthy Subjects. *Respir Care*. 2015;60(9):1238–1246. <https://doi.org/10.4187/respcare.03667>.
36. Аверьянов АВ, Клыпа ТВ, Балионис ОИ, Бычинин МВ, Черняк АВ, Троицкий АВ, Трифонова ЕВ. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. *Медицинский совет*. 2020;(17):75–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
- Averyanov AV, Klypa TV, Balionis OI, Bychinin MV, Cherniak AV, Troitskiy AV, Trifonova EV. Inhaled surfactant in patients with COVID-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
37. Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SY, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Yaroshetskiy AI 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>.
38. Khudadah K, Ramadan A, Othman A, Refaey N, Elrosasy A, Rezkallah A et al. Surfactant replacement therapy as promising treatment for COVID-19: an updated narrative review. *Biosci Rep*. 2023;43(8):BSR20230504. <https://doi.org/10.1042/BSR20230504>.
39. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 13.1, 17.11.2021*. Режим доступа: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>.
40. Чугунов АА, Салухов ВВ, Данцева ОВ, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Болехан АВ, Аржавкина ЛГ. 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 AA, Salukhov VV, Dontsova OV, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Volekhan AV, Arzhavkina LG. Some aspects of the use of glucocorticoid drugs in the complex treatment of a new coronavirus infection. *Medical Alliance*. 2021;9(1):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
41. Korkmaz FT, Traber KE. Innate immune responses in pneumonia. *Pneumonia (Nathan)*. 2023;15(1):4. <https://doi.org/10.1186/s41479-023-00106-8>.
42. Madan T, Thielens NM. 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>.
43. Labarrere CA, Kassab GS. Pattern Recognition Proteins: First Line of Defense Against Coronaviruses. *Front Immunol*. 2021;12:652252. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652252>.
44. Харламова ОС, Николаев КЮ, Рагино ЮИ. Роль белков сурфактанта SP-A и SP-D при вирусной инфекции, фокус на COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):195–206. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>.
- Kharlamova OS, Nikolaev KYu, Ragino YuI. The role of surfactant proteins SP-A and SP-D in viral infection: a focus on COVID-19. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):195–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>.
45. Potashnikova DM, Tvorogova AV, Saidova AA, Sotnikova TN, Arifulin EA, Lipina TV et al. Lung lipid deposition in pneumonias of viral and non-viral aetiology. *bioRxiv*. 2023;2:2022.12.30.522299. <https://doi.org/10.1101/2022.12.30.522299>.
46. Zheng Y, Ning P, Luo Q, He Y, Yu X, Liu X et al. Inflammatory responses relate to distinct bronchoalveolar lavage lipidome in community-acquired pneumonia patients: a pilot study. *Respir Res*. 2019;20(1):82. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1028-8>.
47. Алексеев АМ, Шупинский ОВ, Храпов КН. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А (H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009;6(6):35–39. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/4ce/4cea5aa8d32d3e2fa1e-c58983d467eea.pdf?ysclid=ln3914cvj2802038170>.
- Alekseev AM, Shupinsky OV, Khrapov KN. Intensive care of patients with severe influenza A (H1N1) complicated by pneumonia. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2009;6(6):35–39. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/4ce/4cea5aa8d32d3e2fa1e-c58983d467eea.pdf?ysclid=ln3914cvj2802038170>.
48. Алексеев АМ, Яковлев АА, Швечкова МВ, Сейлиев АА, Волчков ВА, Розенберг ОА. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. *Забайкальский медицинский журнал*. 2011;(1):23–27. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cff03461824a.pdf?ysclid=ln39pbb7sd175755962>.
- Alekseev AM, Yakovlev AA, Shvchekova MV, Seiliev AA, Volchkov VA, Rosenberg OA. Surfactant therapy for pneumonia and ARDS associated with the A/H1N1 virus. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2011;(1):23–27. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cff03461824a.pdf?ysclid=ln39pbb7sd175755962>.
49. Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швечкова МВ, Мерзоева ЗМ, Трушенко НВ и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
- Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, Shvchekova MV, Merzhoeva ZM, Trushenko NV et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
50. Чучалин АГ. Затяжная пневмония. *Терапевтический архив*. 2015;(3):4–9. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158734-9>.
- Chuchalin AG. Chronic pneumonia. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;(3):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20158734-9>.
51. Великая ОВ, Проворотов ВМ, Мачикина ЕИ. Опыт применения сурфактанта при лечении пациентов с затяжной пневмонией. *Туберкулез и болезни легких*. 2006;(12):34–36. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300073>.
- Velikaia OV, Provorotov VM, Machikina EI. Experience with surfactant used in the treatment of patients with lingering pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2006;(12):34–36. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300073>.
52. Аверьянов АВ, Данилевская ОВ. Диффузные поражения лёгких после перенесённого COVID-19. *Вестник Российской академии наук*. 2022;92(7):671–677. Режим доступа: <https://sciencejournals.ru/view-article/?j=vestnik&y=2022&v=92&n=7&a=Vestnik2207004Averyanov>.
- Averyanov AV, Danilevskaya OV. Diffuse lung lesions after suffering from COVID-19. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(7):671–677. (In Russ.) Available at: <https://sciencejournals.ru/view-article/?j=vestnik&y=2022&v=92&n=7&a=Vestnik2207004Averyanov>.
53. Рудаков ЮВ, Богомолов АБ, Салухов ВВ, Харитонов МА, Чугунов АА. Опыт применения системных глюкокортикоидов в период реконвалесценции пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести. *Медицинский совет*. 2023;(4):70–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-076>.

- Rudakov YuV, Bogomolov AA, Salukhov VV, Kharitonov MA, Chugunov AA. Experience of using systemic glucocorticoids during convalescence of patients after a new coronavirus infection of moderate severity. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(4):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-076>.
54. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM 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/AnnATS.202008-1002OC>.
55. Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Чугунов АА, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Лахин РЕ 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 VV, Kryukov EV, Chugunov AA, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Lakhin RE 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>.
56. Sibila O, Perea L, Albacar N, Moisés J, Cruz T, Mendoza N et al. Elevated plasma levels of epithelial and endothelial cell markers in COVID-19 survivors with reduced lung diffusing capacity six months after hospital discharge. *Respir Res*. 2022;23(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01955-5>
57. Шаповалов КГ, Лукьянов СА, Коннов ВА, Розенберг ОА. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(5):7–13. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>. Shapovalov KG, Lukyanov SA, Konnov VA, Rozenberg OA. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(5):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
58. Воронкова ОО, Старжевская АА, Скачек ВГ, Рогова ЕФ, Абдуллаева ГБ, Буянова ОЕ и др. Применение ингаляционной терапии тауректантом в подостром периоде COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;(4):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-084>. Voronkova OO, Starzhevskaya AA, Skachek VG, Rogova EF, Abdullaeva GB, Buyanova OE et al. The use of inhaled tauractant therapy in the subacute period of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(4):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-084>.
59. Calkovska A, Uhlirarova B, Juskova M, Franova S, Kolomaznik M, Calkovsky V, Smolarova S. Pulmonary surfactant in the airway physiology: a direct relaxing effect on the smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;209:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.01.004>.
60. Choi Y, Jang J, Park HS. Pulmonary Surfactants: a New Therapeutic Target in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):70. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00968-8>.
61. Murphy RC, Lai Y, Nolin JD, Aguilon Prada RA, Chakrabarti A, Novotny MV et al. Exercise-induced alterations in phospholipid hydrolysis, airway surfactant, and eicosanoids and their role in airway hyperresponsiveness in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(5):L705–L714. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00546.2020>.
62. Kelly RS, Mendez KM, Huang M, Hobbs BD, Clish CB, Gerszten R et al. Metabo-Endotypes of Asthma Reveal Differences in Lung Function: Discovery and Validation in Two TOPMed Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(3):288–299. <https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1268OC>.
63. Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J. Association between lipid profile and the prevalence of asthma: a meta-analysis and systemic review. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):423–433. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1384371>.
64. Розенберг ОА, Ловачева ОВ, Шаповалов КГ, Акулова ЕА, Степанова ОВ, Сейлиев АА, Шульга АЭ. Сурфактант-терапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Влияние на клинические симптомы и показатели функции внешнего дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(9):23–30. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-23-30>. Rozenberg OA, Lovacheva OV, Shapovalov KG, Akulova EA, Stepanova OV, Seyliev AA, Shulga AE. Surfactant therapy as a part of comprehensive treatment of asthma patients. Impact on clinical signs and external respiration rates. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(9):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-23-30>.
65. Базарбанина ЕА, Степанова ОВ, Лукьянов СА, Шаповалов КГ, Розенберг ОА. Влияние сурфактант-терапии на содержание в крови сурфактант-ассоциированных белков, цитокинов и иммуноглобулинов у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(1):1–6. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_1. Bazarbanina EA, Stepanova OV, Lukyanov SA, Shapovalov KG, Rosenberg OA. Influence of surfactant therapy on concentration of surfactant-associated proteins, cytokines, and immunoglobulins in blood of patients suffering from hormone-dependent bronchial asthma. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020;(1):1–6. (In Russ.) https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_1.
66. Stepanova OV, Akulova EA, Kochneva AA, Seiliev AA, Shulga AEd, Lovacheva OV et al. Influence of Natural Lung Surfactant Inhalations on Clinical Symptoms and Pulmonary Function Parameters in Patients with Bronchial Asthma. Communication 1. *Int J Biomed*. 2016;6(4):255–258. [https://doi.org/10.21103/Article6\(4\)_OA1](https://doi.org/10.21103/Article6(4)_OA1).
67. Akulova EA, Stepanova OV, Seiliev AA, Shulga AEd, Lovacheva OV, Lukyanov SA et al. Influence of Natural Lung Surfactant Inhalations on Clinical Symptoms and Pulmonary Function Parameters in Patients with Bronchial Asthma. Communication 2. *Int J Biomed*. 2017;(7):167–170. [https://doi.org/10.21103/Article7\(3\)_OA1](https://doi.org/10.21103/Article7(3)_OA1).
68. Obeidat M, Li X, Burgess S, Zhou G, Fishbane N, Hansel NN et al. Surfactant protein D is a causal risk factor for COPD: results of Mendelian randomisation. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700657. <https://doi.org/10.1183/13993003.00657-2017>.
69. Lv MY, Qiang LX, Wang BC, Zhang YP, Li ZH, Li XS et al. Complex Evaluation of Surfactant Protein A and D as Biomarkers for the Severity of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1537–1552. <https://doi.org/10.2147/COPD.S366988>.
70. Günaydin FE, Günlüoğlu G, Kalkan N, Aktepe EN, Demirkol B, Altın S. The relationship between serum levels of surfactant protein D in COPD exacerbation severity and mortality. *Turk J Med Sci*. 2019;49(3):888–893. <https://doi.org/10.3906/sag-1809-6>.
71. D'Ascanio M, Viccaro F, Pizzirusso D, Guerrieri G, Pagliuca A, Guerrini S et al. Surfactant Protein B Plasma Levels: Reliability as a Biomarker in COPD Patients. *Biomedicines*. 2023;11(1):124. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010124>.
72. Hristova VA, Watson A, Chaerkady R, Glover MS, Ackland J, Angerman B et al. Multiomics links global surfactant dysregulation with airflow obstruction and emphysema in COPD. *ERJ Open Res*. 2022;9(3):00378-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00378-2022>.
73. Anzueto A, Jubran A, Ohar JA, Piquette CA, Rennard SI, Colice G et al. Effects of aerosolized surfactant in patients with stable chronic bronchitis: a prospective randomized controlled trial. *JAMA*. 1997;278(17):1426–1431. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/vol/278/pg/1426>.
74. Розенберг ОА, Сейлиев АА, Волчков ВА. *Способ лечения хронической обструктивной болезни легких*. Патент RU2600833C1, 27.10.2016. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2600833C1/ru>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Харитонов, В.В. Салухов
 Написание текста – Ю.В. Рудаков, Н.И. Волошин
 Обзор литературы – Ю.В. Рудаков, Н.И. Волошин
 Перевод на английский язык – Н.И. Волошин
 Редактирование – М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Харитонов, В.В. Салухов

Contribution of authors:

Concept of the article – Mihail A. Kharitonov, Vladimir V. Saluhov
 Text development – Yuri V. Rudakov, Nikita I. Voloshin
 Literature review – Yuri V. Rudakov, Nikita I. Voloshin
 Translation into English – Nikita I. Voloshin
 Editing – Mihail A. Kharitonov, Yuri V. Rudakov
 Approval of the final version of the article – Mihail A. Kharitonov, Vladimir V. Saluhov

Информация об авторах:

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

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; SPIN-код: 5864-3853; rudakov_yura@mail.ru

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

Волошин Никита Игоревич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 6061-4342; nikitavoloshin1990@gmail.com

Information about the authors:

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; micjul11@yandex.ru

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; rudakov_yura@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Nikita I. Voloshin, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nikitavoloshin1990@gmail.com

Омализумаб: четверть века в борьбе с T2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей

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

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

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

А.А. Штанова, <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>, alekshtanova@gmail.com

Д.А. Степина, <https://orcid.org/0000-0001-5365-7792>, d.stepina37@gmail.com

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

Резюме

T2-воспаление лежит в основе таких заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит и хронический риносинусит с полипами носа. Эти заболевания нередко имеют тяжелое течение, часто сопутствуют друг другу, что приводит к существенному снижению качества жизни пациентов. Изучение механизмов воспаления на молекулярном уровне сделало возможной разработку иммунобиологических препаратов, направленных на разные звенья патогенеза. Одной из мишеней таргетной терапии T2-воспаления, на которую можно воздействовать моноклональными антителами, явился иммуноглобулин класса E. Цель научного обзора – обобщить накопленные за последние 25 лет данные рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики по эффективности и безопасности оригинального анти-IgE-препарата омализумаб, в том числе у коморбидных пациентов. Исследования показали, что применение омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой снижает частоту обострений и тяжелых обострений, уменьшает число госпитализаций и обращений за неотложной помощью из-за обострений, позволяет снижать дозу пероральных и ингаляционных глюкокортикоидов, улучшает функцию дыхания, повышает качество жизни. У пациентов с тяжелым аллергическим ринитом омализумаб снижает тяжесть назальных и глазных симптомов, уменьшает потребность в приеме антигистаминных препаратов. Эффективность омализумаба у пациентов с хроническим риносинуситом с полипами носа проявляется уменьшением назальных симптомов (заложенность носа, ринорея), улучшением обоняния, уменьшением размеров полипов, потребности в приеме системных глюкокортикоидов и в хирургических вмешательствах. Омализумаб показал хорошую переносимость и профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике.

Ключевые слова: таргетная терапия, омализумаб, тяжелая бронхиальная астма, аллергический ринит, хронический риносинусит с полипами носа

Для цитирования: Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ, Штанова АА, Степина ДА. Омализумаб: четверть века в борьбе с T2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2023;17(20):68–83. <https://doi.org/10.21518/ms2023-400>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Omalizumab: a quarter of a century in the fight against T2-inflammatory diseases of upper and lower respiratory tract

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

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

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

Aleksandra A. Shtanova, <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>, alekshtanova@gmail.com

Daria A. Stepina, <https://orcid.org/0000-0001-5365-7792>, d.stepina37@gmail.com

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

Abstract

T2 inflammation underlies diseases such as bronchial asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. These diseases often have a severe course and often accompany each other, which leads to a significant decrease in the quality of life of patients. Studying the mechanisms of inflammation at the molecular level has made it possible to develop immunobiological drugs aimed at different stages of pathogenesis. One of the targets of immunobiological therapy for T2 inflammation, which can be affected by monoclonal antibodies, is immunoglobulin E. The purpose of the scientific review is to summarize the data accumulated over the past 25 years from randomized clinical trials and studies of real clinical practice on

the effectiveness and safety of the original anti-IgE drug – “omalizumab”, including in comorbid patients. Clinical trials have shown that the use of omalizumab in patients with severe bronchial asthma reduces the frequency of exacerbations and severe exacerbations of asthma, reduces the number of hospitalizations and emergency room visits due to asthma exacerbations, reduces oral and inhaled glucocorticosteroids doses, improves respiratory function and improves quality of life. Omalizumab reduces the severity of nasal and ocular symptoms and reduces the need for antihistamines in patients with severe allergic rhinitis. Omalizumab effectiveness in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is manifested by decrease in nasal symptoms (nasal congestion, rhinorrhea), improvement in the sense of smell, decrease in polyps size, and the need for systemic glucocorticosteroids and surgical interventions. Omalizumab showed good tolerability and safety profile comparable to placebo in both clinical trials and routine practice.

Keywords: targeted therapy, omalizumab, severe bronchial asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps

For citation: Naumova VV, Beltyukov EK, Kiseleva DV, Shtanova AA, Stepina DA. Omalizumab: a quarter of a century in the fight against T2-inflammatory diseases of upper and lower respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):68–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-400>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Омализумаб – первое моноклональное антитело, которое было одобрено и зарегистрировано регуляторными органами как лекарственный препарат для лечения аллергической бронхиальной астмы (БА). Впервые о концепции анти-IgE-терапии было заявлено в конце 1980-х гг. К моменту, когда компания Genentech в 1993 г. заявила о своем антителе-кандидате (в последующем названном омализумабом), компания-конкурент Тапох уже исследовала антитело к IgE CGP51901, далее преобразованное в химерное гуманизованное антитело TNX-901. В 1996 г. компании объединили свои усилия в работе над программой борьбы с IgE, и омализумаб стал препаратом выбора для дальнейшей разработки, так как имел более совершенный производственный процесс. С этого времени прошло уже около 27 лет, проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности омализумаба, зарегистрированы другие показания к его назначению. В этом обзоре мы обобщили все накопленные за четверть века данные, касающиеся применения омализумаба у пациентов с тяжелой БА (ТБА), аллергическим ринитом (АР) и хроническим риносинуситом (ХРС) с полипами носа (ХРСсПН).

АКТУАЛЬНОСТЬ Т2-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Хроническое воспаление является основой патогенеза многих заболеваний респираторной системы. Еще Клавдий Гален (Claudius Galen), изучая анатомию и физиологию дыхания более 2000 лет назад, определил нос как «дыхательный инструмент» и предполагал, что заболевания носа и легких имеют одну природу [1]. Взаимосвязь верхних и нижних дыхательных путей интенсивно изучалась с 1990-х гг. и оформилась в концепцию единых дыхательных путей (united airway disease) в начале XXI в. [2–6]. БА, АР и ХРС являются одними из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания. В настоящий момент более 300 млн пациентов всех возрастных групп во всем мире страдают БА; в России БА

страдает 6,9% взрослого населения и 10% детей, при этом 5–10% имеют тяжелое течение астмы [7–9]. По данным литературы, АР страдает от 10 до 40% населения земного шара, в России – 10–24% [10–14].

За последние 20 лет встречаемость АР в России возросла в 4–6 раз [15]. АР является фактором риска развития БА. По данным некоторых авторов, при наличии АР риск развития астмы повышается в 2,5–3,82 раза [16, 17]. Распространенность тяжелых форм АР достигает 20–28% [18]. Распространенность ХРС в общей популяции составляет по разным данным от 5 до 12%, а в некоторых регионах – до 28% [12, 19–22]. В подтверждение концепции единых дыхательных путей многочисленные наблюдения показывают, что 55–85% больных БА страдают АР, а 15–38% пациентов с АР страдают БА [10, 11, 13, 14, 17].

Среди пациентов с ХРС распространенность БА составляет 25–30% [23, 24], а в популяции пациентов с ХРСсПН страдают БА 30–70% [25], что намного выше, чем в общей популяции [24, 26, 27]. Вероятность наличия полипов носа у пациентов, страдающих БА, увеличивается с тяжестью БА: при легкой астме 10–30% пациентов имеют полипы носа, при тяжелой – до 70–90%, что отражает общие воспалительные механизмы развития этих заболеваний [28–30].

ПАТОГЕНЕЗ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление в дыхательных путях гетерогенно по своим механизмам. Т2-воспаление является одним из исследуемых вариантов хронического воспаления верхних и нижних дыхательных путей. При аллергических заболеваниях (аллергическая БА, АР) Т2-воспаление запускается взаимодействием аллергенов с дендритными клетками с последующей активацией наивных Т-лимфоцитов и их дифференцировкой. Дифференцированные Т-хелперы 2-го типа (Th2) посредством интерлейкина (IL) 4 и IL-13 стимулируют образование аллерген-специфического IgE В-лимфоцитами. Далее IgE прикрепляется к Fc-рецепторам на тучных клетках и базофилах. При повторном контакте аллерген связывает две рядом расположенных на мембране тучной

клетки IgE и запускает дегрануляцию тучных клеток. Медиаторы, высвобождаемые из тучных клеток, а также IL-4, IL-5, IL-13 приводят к тканевой эозинофилии (рисунок) [31–34].

При неаллергическом воспалении 2-го типа эозинофильное воспаление запускается врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) и поддерживается IL-5. ILC2 все чаще признаются контроллерами T2-воспаления, и их уровень значительно повышается при АР, ХРСсПН и БА [32, 35–37]. Они облегчают дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th2 частично за счет высвобождения цитокинов, таких как IL-13 (рисунок) [38, 39].

У пациентов с заболеваниями дыхательных путей, такими как астма и полипоз носовой полости, уровень колонизации *Staphylococcus aureus* выше, чем у здоровых взрослых людей [40–44]. Недавно было показано наличие специфических IgE к экзотоксину золотистого стафилококка у 50% больных ХРСсПН. Кроме этого, *S. aureus*, колонизирующие слизистую оболочку носа, выделяют энтеротоксины. Предполагается, что энтеротоксин золотистого стафилококка, играя роль суперантигена, способен вызывать неспецифическую активацию лимфоцитов, эпителиальных клеток, фибробластов, тучных клеток. В результате наблюдается смещение воспалительного ответа в сторону Th2, секреция поликлональных IgE, повышение выживаемости эозинофилов и дегрануляция тучных клеток, нарушение метаболизма эйкозаноидов. Сумма тканевых эффектов лежит в основе формирования полипов. Также способность *S. aureus* находиться внутри

эпителиальных клеток дыхательных путей, вероятно, только усиливает этот процесс. Таким образом, суперантигены *S. aureus* играют триггерную роль в патогенезе назальных полипов [40–43].

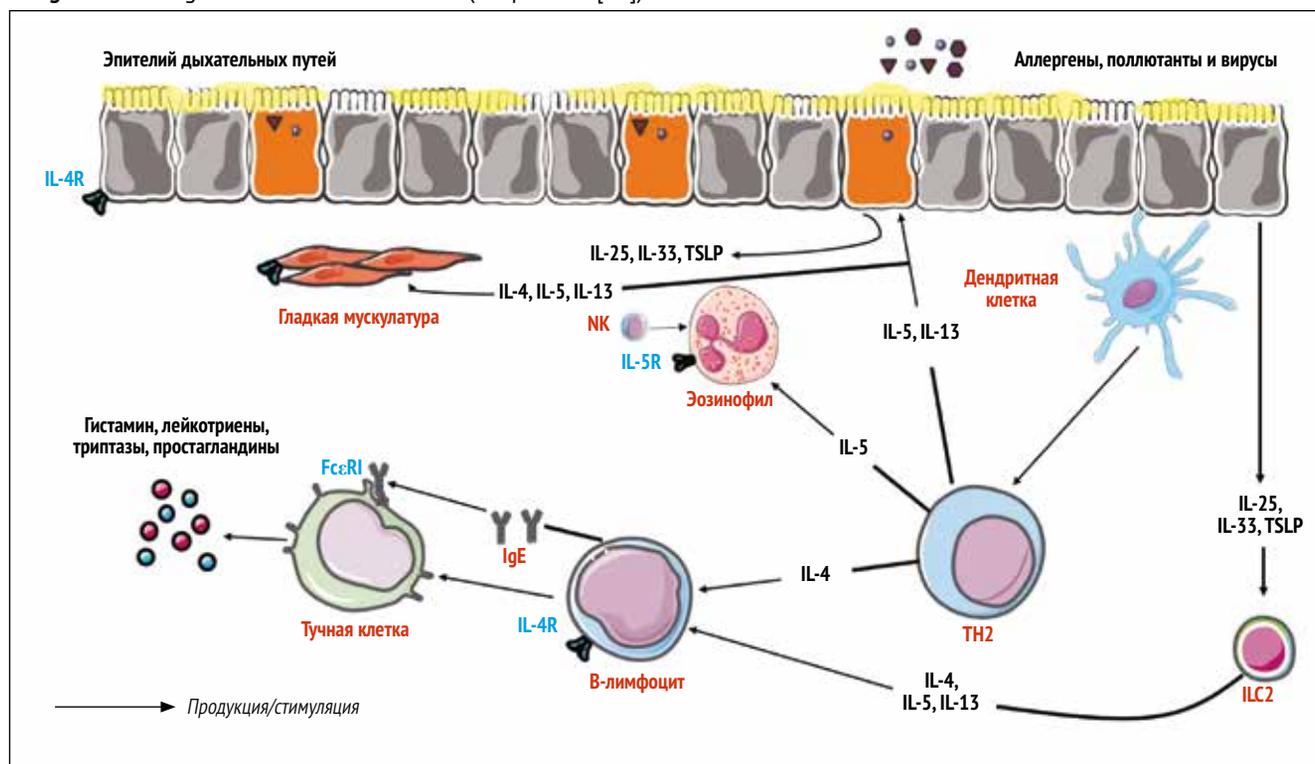
Актуальность изучения IgE-опосредованного механизма T2-воспаления, особенно при БА, обусловлена тем, что распространенность аллергической астмы за 20 лет увеличилась с 5 до 7,3%, тогда как распространенность неаллергической практически не изменилась [45].

ОМАЛИЗУМАБ – АНТИ-IgE-ПРЕПАРАТ

По данным GINA (Global Initiative for Asthma), от 3 до 10% пациентов с БА нуждаются в поддерживающей терапии высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) для сохранения контроля над симптомами заболевания¹, что может сопровождаться выраженными осложнениями и снижением качества жизни [29, 46]. Поэтому поиск новых возможностей в терапии тяжелой астмы был и остается актуальным. Изучение патогенеза на молекулярном уровне позволило создать новый класс препаратов – моноклональные антитела. Первой разработанной молекулой стало рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к IgE. Структурно препарат состоит из основы IgG1 человека, на которую добавлен определяющий комплементарность регион мышинового антитела к IgE. Остатки

¹ Global Initiative for Asthma. *Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management.* GINA; 2019. 22 p. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.

- Рисунок 1. Патогенез T2-воспаления (адапт. из [34])
- Figure 1. Pathogenesis of T2 inflammation (adapt. from [34])



IL – интерлейкин; TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин; IL-5R – рецептор к IL-5; IL-4R – рецептор к IL-4; IgE – иммуноглобулин класса E; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; Th2 – Т-хелперы 2-го типа; NK – натуральный киллер.

IL – interleukin; TSLP – thymic stromal lymphopoetin; IL-5R – receptor for IL-5; IL-4R – receptor for IL-4; IgE – immunoglobulin E; ILC2 – innate lymphoid cells type 2; Th2 – T-helper type 2; NK – natural killer.

мышинного происхождения составляют менее 5% молекулы омализумаба, что минимизирует потенциал иммунного ответа [47]. Механизм его действия обусловлен связыванием свободным циркулирующего IgE в неактивные комплексы. Это эффективно предотвращает фиксацию IgE на высокоаффинных FcεRI-рецепторах тучных клеток и последующие события: взаимодействие с антигеном, дегрануляцию тучных клеток с высвобождением медиаторов и клинические проявления, вызванные медиаторами. При применении омализумаба наблюдается снижение концентрации эозинофилов в крови и тканях, снижение выработки медиаторов воспаления, в том числе IL-4, IL-5 и IL-13, и заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов. Омализумаб не может связываться с IgE-рецепторами и, соответственно, активировать тучные клетки и базофилы [33, 48–52].

В 2003 г. FDA (Food and Drug Administration) зарегистрировало первым показанием для назначения омализумаба персистирующую atopическую БА среднетяжелого и тяжелого течения с недостаточным контролем симптомов базисной ингаляционной терапией. В 2020 г. зарегистрирован в качестве показания к назначению омализумаба полипоз носа при неэффективности терапии интраназальными ГКС (ИНГКС) (табл. 1)². AP не зарегистрирован показанием для омализумаба ни FDA, ни EMA (European Medicines Agency). В декабре 2020 г. в России сезонный и круглогодичный AP зарегистрирован как показание для назначения омализумаба при недостаточной эффективности предшествующей терапии у пациентов 12 лет и старше³. Одобрение было получено на основании данных 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых приняли участие более 2000 пациентов в возрасте от 6 до 75 лет [53].

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке эффективности биологической терапии ТБА рекомендуется обращать внимание на контроль симптомов (их частоту, использование бронхолитиков, ночные пробуждения из-за симптомов ТБА, ограничение активности), количество обострений и способы их купирования, побочные эффекты, приверженность ингаляционной терапии и правильность использования ингаляторов, функциональные показатели легких, удовлетворенность пациента⁴.

В первой декаде XXI в. в многочисленных РКИ омализумаб показал свою эффективность и безопасность (табл. 2) [54–64]. Омализумаб в сравнении с плацебо значительно улучшал контроль над ТБА [54–60], снижал частоту обострений и тяжелых обострений [54–57, 59–61], уменьшал число госпитализаций и обращений за

● **Таблица 1.** График одобрений FDA оригинального препарата омализумаба

● **Table 1.** FDA approval schedule for the original drug omalizumab

Дата	Показание
20 июня 2003 г.	Для лечения астмы средней и тяжелой степени
21 марта 2014 г.	Для лечения хронической идиопатической крапивницы
7 июля 2016 г.	Для лечения аллергической астмы у детей
28 сентября 2018 г.	Одобрена форма препарата в предварительно заполненных шприцах
1 декабря 2020 г.	Для лечения взрослых с полипами носа
12 апреля 2021 г.	Одобрен предварительно заполненный шприц для самостоятельной инъекции по всем показаниям

неотложной помощью из-за обострений [54, 55, 62], позволял снижать дозу ИГКС [58–61], улучшал функцию дыхания [54, 56, 57, 60], повышал качество жизни [54, 58, 63].

Вторая декада XXI в. ознаменовалась исследованиями в реальной клинической практике, результаты которых подтвердили данные РКИ (табл. 3) [65–81]. При применении омализумаба более 6 мес. у пациентов статистически значимо улучшался контроль над астмой [62], качество жизни [66–72], наблюдалось снижение потребности в приеме пероральных ГКС и короткодействующих бронходилататоров [66, 67, 69, 71], снижение частоты обращения к врачу и госпитализаций [65, 68–71], неотложных обращений за помощью [65, 69–71]; пациенты и врачи отмечали хороший/отличный ответ на терапию омализумабом [69–73], уже к 16-й неделе терапии 69,9% пациентов имели хороший ответ на терапию [74].

Метаанализы для оценки клинических результатов лечения ТБА омализумабом указывают на достоверно положительный ответ на терапию по GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness), улучшение функции легких по сравнению с показателями до начала терапии (подъем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) с 58,5 до 85,5%), снижение частоты обострений ТБА (с 5 до 0,36 в год), потребности в пероральных ГКС [82–84]. Омализумаб оказался эффективным вариантом терапии и в более поздних метаанализах: его применение достоверно увеличивало число людей, получивших оценку «хорошо» или «отлично» по GETE, повышало функцию легких (подъем ОФВ₁ на 10,4 и 10,6% за 1 и 2 года соответственно), качество жизни (увеличение на 1,42 балла за 2 года по AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)) и контроль над симптомами ТБА (увеличение на 7,04 балла за 2 года по АСТ (Asthma Control Test)), одновременно сокращая использование лекарств, число обострений, госпитализаций и побочных эффектов [85]. За период терапии в среднем 20% пациентов жаловались на побочные эффекты от терапии в первые 6 мес. и 33% – в течение 1 года после начала терапии (табл. 4) [83, 85–88]. Таким образом, можно сказать, что эффективность и безопасность омализумаба доказаны многолетним опытом клинических исследований.

² Xolair FDA Approval History. Available at: <https://www.drugs.com/history/xolair.html>.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Ксолар®. Номер регистрации ЛП-004376, дата регистрации 17.07.2017. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4f4ddcfe-d29e-4499-9645-fc327aa40897.

⁴ Global Initiative for Asthma. *Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management*. GINA; 2019. 22 p. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.

● **Таблица 2.** Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

● **Table 2.** Randomized clinical trials of efficacy and safety of omalizumab in patients with severe asthma

Исследование	Год	Длительность исследования	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты (омализумаб vs плацебо)	Нежелательные явления (омализумаб vs плацебо)
W. Busse et al. [60]	2001	16 недель – при стабильной дозе ИГКС; 12 недель – во время снижения дозы ИГКС	n = 525, 12–75 лет	↓ частоты обострений: при стабильной дозе ИГКС: 14,6 vs 23,3%; в период снижения ИГКС: 21,3 vs 32,3%; ↓ ИГКС в % от исходной дозы: 75 vs 50%; хороший и отличный ответ по GETE: 60,6 vs 38,1%; ↑ функции дыхания, ↓ КДБД	НЯ: 89,2 vs 89,1% (инфекции ВДП, вирусные инфекции, головная боль, синусит); СНЯ: 14,9 vs 11,7%
M. Solèr et al. [61]	2001	16 недель – при стабильной дозе ИГКС; 12 недель – во время снижения дозы ИГКС	n = 546, 12–75 лет	↓ частоты обострений: при стабильной дозе ИГКС: 12,8% vs 30,5%; в период снижения ИГКС: 15,7% vs 29,8%; ↓ дозы ИГКС ≥50% от исходной: 79% vs 55%; ↑ функции дыхания, ↓ КДБД	СНЯ: 3,3 vs 1,1%
R. Buhl et al. [59]	2002	24 недели, продолжение исследования M. Solèr et al. [61]	n = 483, 12–75 лет	↓ частоты обострений: 24 vs 40,6%; ИГКС получали 64,6 vs 84,7%	ЖКТ-симптомы: 32 vs 25%; СНЯ: 3,5 vs 4,4%
J. Corren et al. [62]	2003	Анализ 3 РКИ: W. Busse et al. [60], M. Solèr et al. [61], H. Milgrom et al. [64] (дети 6–12 лет)	n = 1405	Частота обращений за неотложной помощью при обострениях БА: 1,80 vs 3,80 на 100 пациенто-лет; RR = 0,47; Средняя продолжительность госпитализации в днях: 2,0 vs 5,39; Частота внеплановых визитов из-за БА: 21,30 vs 35,50 на 100 пациенто-лет; RR = 0,60; P < 0,01	Не оценивались
A. Finn et al. [63]	2003	52 недели	n = 525, 12–75 лет	↑ качества жизни (по AQLQ); хороший/отличный ответ на терапию по мнению пациентов: 60,6 vs 38,1%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению врачей: 53,1 vs 33,3%	Не оценивались
J.G. Ayres et al. [57]	2004	52 недели	n = 312, 12–75 лет	↓ клинически значимых обострений БА на 60,8% по сравнению со стандартной терапией. Время до первого обострения значимо меньше на омализумабе vs на стандартной терапии. ↓ использования препаратов неотложной помощи; ↑ ОФВ ₁	НЯ: 85,0 vs 77,4% (назофарингит, инфекции НДП, головная боль)
S.T. Holgate et al. [58]	2004	16 недель – при стабильной дозе ИГКС; 16 недель – во время снижения дозы ИГКС	n = 246, 12–75 лет	↓ дозы ИГКС ≥ 50% от исходной: 73,8 vs 50,8%; ↑ контроля, ↓ использования препаратов неотложной помощи, ↑ качества жизни (по AQLQ)	НЯ: 76,2 vs 82,5%; СНЯ: 6,3 vs 18,3%
M. Humbert et al. [54]	2005	28 недель	n = 419, 12–75 лет	↓ обострений БА на 26% (на 1 пациента/год 0,68 vs 0,91); ↓ тяжелых обострений БА на 50% (0,24 vs 0,48); ↓ неотложных визитов из-за БА на 44% (0,24 vs 0,43) ↑ качества жизни (AQLQ), ↑ ОФВ ₁ , ↑ контроля	НЯ: 72,2 vs 75,5% (инфекции НДП, назофарингит, головная боль, синусит); СНЯ: 11,8% vs 15,6%

Примечание. БА – бронхиальная астма; ВДП – верхние дыхательные пути; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; НДП – нижние дыхательные пути; НЯ – нежелательные явления; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СНЯ – серьезные нежелательные явления; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; GETE – Global Evaluation of Treatment Effectiveness.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ: ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

По сравнению с ТБА, АР в большинстве случаев легче поддается контролю, особенно при соблюдении мер устранения контакта с аллергеном. Тем не менее некоторые пациенты не могут достичь полного контроля симптомов с помощью установленных стандартных методов лечения [89]. Исследования эффективности омализумаба у пациентов с АР начались в конце 1990-х гг., но это были поиски эффективной дозы по влиянию на уровень IgE крови без оценки клинической эффективности [90, 91]. В последующих РКИ по оценке клинической эффективности омализумаба у пациентов с сезонным и круглогодичным АР чаще всего использовались шкалы

ежедневной оценки тяжести назальных и глазных симптомов DNSSS (Daily Nasal Symptom Severity Score), DOSSS (Daily Ocular Symptom Severity Score), опросники по оценке качества жизни у пациентов с АР RQoL (Rhinoconjunctivitis-specific Quality of Life), RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), частота применения антигистаминных препаратов (АГП) в качестве средств, купирующих симптомы, оценка эффективности терапии врачом или пациентом. Так, P. Chervinsky et al. в группе омализумаба показали значимое по сравнению с плацебо уменьшение симптомов по шкале DNSSS на фоне сокращения экстренного использования АГП, улучшение качества жизни (RQoL). При оценке пациентами эффективности лечения предпочтение отдавалось омализумабу перед плацебо [92]. У M.V. Kopp et al. также

● **Таблица 3.** Исследования эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике

● **Table 3.** Effectiveness and safety of omalizumab in patients with severe asthma in real clinical practice

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
S. Korn et al. [68]	2009	Обсервационное, 6 месяцев	n = 280, ≥ 12 лет	↓ дневных и ночных симптомов: на 76 и 84%; ↓ частоты обострений астмы: на 82%; ↓ частоты обращений к врачу: на 81%; ↓ частоты госпитализаций: на 78%; ↑ качества жизни (Mini-AQLQ): с 2,9 до 4,5 балла	НЯ: 35,7% пациентов (респираторные, местные, неврологические); СНЯ, связанные с омализумабом: 16,7%
G. Brusselle et al. [70]	2009	Проспективное открытое обсервационное, 52 недели	n = 130, ≥ 12 лет	↓ дневных и ночных симптомов: у 63,8 и 49,2%; ↑ ОФВ ₁ : на 12,23%; ↑ качества жизни (AQLQ, EQ-5D); ↓ частоты обострений; ↓ уменьшение СГКС, объема базисной терапии; ↓ использования ресурсов здравоохранения	НЯ: 55,6% пациентов
M. Cazzola et al. [69]	2010	Обсервационное когортное, 12 месяцев	n = 142, ≥ 12 лет	↓ неотложных обращений за помощью: на 87%; ↓ госпитализаций: на 96%; ↓ частоты обострений: на 78%; ↓ приема пероральных ГКС: на 71%; 49 и 28% пациентов с отличным и очень хорошим ответом на терапию по оценке врачей (GETE)	НЯ: 6,7% пациентов (артралгия, головная боль, местные реакции)
M.D. Eisner et al. [66]	2012	Обсервационное, когортное, 2 года	n = 7857, ≥ 12 лет	↑ контроля астмы (АСТ): количество пациентов с АСТ ≥ 20 увеличилось на 33% к 24 мес. терапии	Не оценивались
C. Vennera Mdel et al. [73]	2012	Обсервационное, 24 месяца	n = 266, ≥ 12 лет	↓ частоты обострений: на 71,1%; ↑ контроля ТБА (АСТ); ↑ ОФВ ₁ : с 63,8 до 71,3%; ↓ госпитализаций: на 66,7%; > 80% с хорошим/отличным ответом на терапию омализумабом (оценка врачами – GETE)	НЯ: 11,4% пациентов (артралгия, головная боль)
C. Schumann et al. [72]	2012	Открытое обсервационное проспективное, 16 недель	n = 195, > 12 лет	↓ частоты обострений: на 74,9%; ↑ ОФВ ₁ : на 13,7%; ↑ контроля (ACQ): на 43,7%; 79% с хорошим/отличным ответом на терапию омализумабом (оценка врачами – GETE)	НЯ: 20% пациентов (местные реакции, неврологические нарушения, поражение нервной системы, инфекции и желудочно-кишечные нарушения); СНЯ: 5,6% пациентов
L. Grimaldi-Bensouda et al. [65]	2013	Обсервационное когортное, 2 года	n = 767, ≥ 18 лет	↓ частоты госпитализаций и неотложных обращений за помощью (ОР 0,57 (95% ДИ 0,43–0,78))	Не оценивались
N. Barnes et al. [71]	2013	Ретроспективное обсервационное, 52 недели	n = 136, ≥ 12 лет	↑ ОФВ ₁ : на 12,4%; ↓ частоты обострений: на 53%; ↑ контроля астмы; ↑ качества жизни (AQLQ); ↓ использования пероральных ГКС: на 34%; ↓ госпитализаций и неотложных обращений за помощью: на 61 и 70%	Не оценивались
G.J. Braunstahl et al. [74]	2013	Открытое обсервационное, 2 года	n = 943, ≥ 6 лет	↑ доли пациентов без тяжелых обострений: на 59,7%; ↓ доли пациентов на пероральных ГКС: с 28,6% до 14,2%; ↓ использования КДБД: на 50%; ↑ ОФВ ₁ ; ↑ качества жизни (AQLQ, mini-AQLQ); ↑ контроля ТБА (АСТ и ACQ); 64,2% с хорошим/отличным ответом на терапию омализумабом (оценка врачами – GETE)	СНЯ: 6,9% пациентов (астма, диспноэ, пневмония)
A. Long et al. [67]	2014	Обсервационное проспективное когортное, 5 лет	n = 7857, ≥ 12 лет	ОР всех новообразований 0,84 (95% ДИ 0,62–1,13); ОШ для всех новообразований 1,09 (95% ДИ 0,87–1,38)	Отсутствует взаимосвязь между приемом омализумаба и развитием злокачественных новообразований

● **Таблица 3 (окончание).** Исследования эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике

● **Table 3 (ending).** Effectiveness and safety of omalizumab in patients with severe asthma in real clinical practice

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
B. Sposato et al. [75]	2016	Ретроспективное наблюдательное, 1 год	n = 105	↑ контроля ТБА (АСТ): на 37,5% у пациентов от 18 до 39 лет, на 33,3% – от 40 до 64 лет, на 25% – старше 65 лет; ↑ доли пациентов без тяжелых обострений: 76,9% у пациентов от 18 до 39 лет, 49,2% – от 40 до 64 лет, 29% – старше 65 лет; ↑ ОФВ ₁ ; риск обострений выше у пациентов старше 65 лет	Не оценивались
M. Bhutani et al. [76]	2017	Открытое наблюдательное, 12 месяцев	n = 99, ≥ 12 лет	↓ обострений БА: на 71%; ↑ контроля (ACQ); ↑ качества жизни (AQLQ)	СНЯ: 9,1% пациентов (в том числе у 1 пациента анафилактическая реакция)
J.H. Lee et al. [77]	2018	Ретроспективное сравнительное (омализумаб vs стандартная терапия), 6 месяцев	n = 124, ≥ 18 лет	↓ обострений БА: 53,2 vs 35,5%; ↓ госпитализаций: -0,3 vs +0,2; ↓ продолжительности госпитализации: -2,5 vs 1,3 дня; ↓ суточной дозы СГКС на 1,0 мг vs ↑ на 0,2 мг; ↓ эозинофилов крови: -28,4 vs -3,6%	Два НЯ, не связанные с омализумабом
D. Pilon et al. [78]	2018	Ретроспективное, 12 месяцев	n = 208, ≥ 12 лет	↑ контроля астмы (АСТ): доля пациентов с АСТ ≥ 20 увеличилась с 35 до 48%, ↓ кашля, одышки, свистов; ↓ СГКС: уменьшение вероятности новых назначений СГКС на 42%	Не оценивались
A.I. Papaioannou et al. [79]	2021	Ретроспективное, более 8 лет	n = 68	↓ СГКС: полная отмена у 21,1% пациентов к 6-му месяцу, у 52,6% – через 4 года, у 68,4% – через 8 лет терапии; ↓ дозы СГКС на ≥ 50% у 36,8% – к 6-му месяцу, у 68,4% – через 2 года терапии; ↑ контроля и функции дыхания	СНЯ не было
S.A. Torres-Duque et al. [80]	2022	Ретроспективное наблюдательное, 12 месяцев	n = 143, ≥ 6 лет	↓ обострений БА: на 72,4%; ↓ риска обострений на 56,7%, ОР 0,43 (95% ДИ 0,30–0,63); ↓ госпитализаций: на 93%;	НЯ стали причиной отказа от терапии в 20%
N. Su et al. [81]	2023	Наблюдательное, 24 недели	n = 1528, ≥ 6 лет	Хороший/отличный ответ по GETE: 77,2% – через 16 нед., 76,8% – через 24 нед.; ↑ качества жизни (mini-AQLQ); ↓ обострений БА: на 62%	НЯ: 23,6% пациентов, СНЯ: 2,2% пациентов, 3,8% НЯ связаны с омализумабом (инфекции ВДП, астма, назофарингит)

Примечание. БА – бронхиальная астма; ВДП – верхние дыхательные пути; ГКС – глюкокортикоиды; ДИ – доверительный интервал; ИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОШ – отношение шансов; СГКС – системные глюкокортикоиды; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; АСQ – Asthma Control Questionnaire; АСТ – Asthma Control Test; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; EQ-5D – европейский опросник качества жизни EuroQoL Group; GETE – Global Evaluation of Treatment Effectiveness.

наблюдалось уменьшение симптомов АР и их тяжести, но это не повлияло на частоту использования АГП. Хороший/отличный ответ на терапию отметили 75% врачей и 78,5% пациентов [93].

Заслуживают внимания работы японских исследователей К. Okubo et al. В 2006 г. авторы опубликовали результаты РКИ по изучению эффективности омализумаба у пациентов с АР, вызванным пылью японского кедр. Пациенты исследуемой группы (n = 48) получали первую дозу омализумаба как минимум за 1 мес. до начала сезона пыления и далее – каждые 2 или 4 нед. в зависимости от уровня общего IgE и массы тела в течение 12 нед. Пациенты контрольной группы (n = 50) получали плацебо. Пациентам обеих групп разрешалось использовать только местные препараты в виде назальных (антигистаминные, кромоны, сосудосуживающие) и (или) глазных капель (кромоны) как неотложную терапию для купирования симптомов. Эффективность оценивалась

по шкалам ежедневной тяжести назальных и глазных симптомов, по шкалам ежедневного приема препаратов для облегчения симптомов, количеству дней, когда требовались препараты неотложной помощи. Все показатели первичной и вторичных конечных точек были статистически ниже в группе омализумаба [94]. Далее исследователи показали схожие результаты эффективности при назначении омализумаба этим же пациентам в следующем сезоне пыления [95]. И, наконец, более чем через 10 лет японские исследователи провели РКИ, в котором определяли эффективность добавления омализумаба к стандартной терапии (ИнГКС + пероральные АГП) у пациентов с неадекватно контролируемым тяжелым сезонным АР, вызванным пылью японского кедр. Комбинация стандартного лечения + омализумаба (n = 162) имела статистически и клинически значимое снижение показателей назальных (средняя разница -1,03, p < 0,001) и глазных (-0,87, p < 0,001) симптомов

● **Таблица 4.** Обзоры, систематические обзоры, метаанализы исследований эффективности омализумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы

● **Table 4.** Reviews, systematic reviews, meta-analyses of omalizumab effectiveness in severe asthma

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
A. Alhossan et al. [83]	2017	Метаанализ 25 обсервационных исследований; точки оценки: 4–6, 12, 24 месяца	n = 9213	Хороший/отличный ответ по GETE: 77,2% – на 4–6-м месяце, 73% – на 12-м месяце; ↑ ОФВ ₁ : на 9,04; 10,6 и 9,6% через 4–6, 12 и 24 месяца соответственно; ↑ AQLQ: на 1,29 и 1,51 балла через 4–6 и 12 месяцев соответственно; ↑ АСТ: на 3,71; 4,88 и 5,60 балла через 4–6, 12 и 24 месяца соответственно; ↓ ИГКС и СГКС, обострений и госпитализаций	Не оценивались
K.M. MacDonald et al. [86]	2019	Систематический обзор 42 исследований; точки оценки: 16 недель, 1 год, 5–9, 23–32, > 36 месяцев	≥ 12 лет	↑ ОФВ ₁ : на 8,05–12,4% через 5–32 мес., на 26% – через ≥ 36 мес.; ↓ обострений БА: на 31,5% – через 5–9 мес., 62,2% – через 12 мес., 83,9% – через 23–32 мес., 70,7% – через 36 мес.; ↑ АСТ: на 45% – через 5–9 мес., на 55,6% – через 36 мес.; ↑ AQLQ: на 46,1% – к 9 мес., на 28,4% – к 12 мес.; ↓ неотложных обращений за помощью: на 80,6% – к 12 мес., 90,6% – через 23–32 мес.; ↓ госпитализаций: на 74,7% – через 5–9 мес., на 76,1% – через 12 мес., на 81% – через 23–32 мес.; ↓ ИГКС и СГКС	НЯ: 26,8%; СНЯ: 12,6%
J. Bousquet et al. [87]	2021	Метаанализ 86 исследований; точки оценки: 4, 6 и 12 месяцев	≥ 6 лет	Хороший/отличный ответ по GETE: 77% – на 4 мес., 82% – на 12 мес.; ↑ ОФВ ₁ : на 160, 220, 250 мл через 4, 6 и 12 мес. соответственно; ↓ ACQ: на –1,14; –1,56; –1,13 балла через 4, 6 и 12 мес. соответственно; ↓ тяжелых обострений БА: ОР 0,41 (95% ДИ 0,30–0,56) через 12 мес.; ↓ доли пациентов с СГКС: ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,75) через 12 мес.; ↓ незапланированных посещений врача: средняя разница –2,34 (95% ДИ –3,54...–1,13) через 12 мес.	Не оценивались
K.M. Faulkner et al. [85]	2021	Метаанализ 32 исследований; точки оценки: 4–6, 12, 24 месяца	≥ 6 лет	Хороший/отличный ответ по GETE: 77% – на 4 мес., 76% – на 12 мес.; ↑ ОФВ ₁ : на 8,04; 10,4 и 10,61% через 4–6, 12 и 24 месяца соответственно; ↑ AQLQ: на 1,39 и 1,42 балла через 4–6 и 12 месяцев соответственно; ↑ АСТ: на 4,82; 5,73 и 7,04 балла через 4–6, 12 и 24 месяца соответственно; ↓ ИГКС и СГКС, обострений и госпитализаций	НЯ: 20% – в первые 6 мес., 33% – в первые 12 мес.
N.A. Hanania et al. [88]	2022	Обзор 30 исследований 2–5 лет, 12 исследований >5 лет	≥ 6 лет	↓ обострений БА: на ≥ 72%; ↑ контроля: у детей динамика лучше, чем у взрослых; достижение контроля более вероятно у продолжающих лечение; ↑ доли пациентов с хорошим/отличным ответом по GETE от 74,6% на 4-м месяце до 81,8% через 4 года; ↓ СГКС: через 5 лет приема омализумаба суточная доза СГКС снизилась на 75%; ~50% пациентов отменили СГКС; ↓ объема базисной терапии: ↓ суточной дозы ИГКС на 57,7% через 2 года; ↑ ОФВ ₁ : на 7,5–16,75% – за 2 года, на 16,8–24,5% – на 3–4-м году терапии, на 27% – через 9 лет; ↓ использования ресурсов здравоохранения: на 94% за 2 года, удлинение времени до первого обращения за помощью в связи с обострением	НЯ: 11,4–11,6%; СНЯ: 6,9%

Примечание. БА – бронхиальная астма; ДИ – доверительный интервал; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СГКС – системные глюкокортикостероиды; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ACQ – Asthma Control Questionnaire; АСТ – Asthma Control Test; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; GETE – Global Evaluation of Treatment Effectiveness.

по сравнению с комбинацией стандартного лечения + плацебо (n = 175) [96].

Метаанализы, изучающие омализумаб в качестве монотерапии АР, также указывают на его общую эффективность. По данным исследования 2014 г. на основании 11 РКИ, применение омализумаба для лечения АР привело к значимому снижению тяжести назальных симптомов в среднем на 0,67 балла (95% доверительный интервал (ДИ) –1,3...–0,31; p < 0,0001; I² = 92%) по шкале DNSSS, снижению потребности в антигистаминных

препаратах (стандартизированная средняя разница –0,22 (95% ДИ –0,39...–0,05; p = 0,01; I² = 58%)). Наблюдалось отсутствие статистически значимой разницы в возникновении нежелательных явлений (НЯ) между омализумабом и плацебо (относительный риск (ОР) 1,06; 95% ДИ 0,94–1,19; I² = 55%) (табл. 5) [92, 93, 97–99].

Эти данные были подтверждены в более позднем метаанализе 2021 г.: применение омализумаба привело к снижению по шкале ежедневной оценки тяжести назальных симптомов (DNSSS) в среднем на 0,41 балла

● **Таблица 5.** Исследования эффективности омализумаба у пациентов с аллергическим ринитом
 ● **Table 5.** Clinical trials of omalizumab effectiveness in patients with allergic rhinitis

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Заболевания	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
P. Chervinsky et al. [92]	2003	РКИ, 16 недель	КАР	n = 289, 12–70 лет	↓ DNSSS; ↓ использования АГП для облегчения симптомов; ↑ качества жизни (RQoL)	Не оценивались
A.M. Vignola et al. [99]	2004	РКИ, 28 недель	ТБА + ПАР	n = 405, 12–75 лет	↓ обострений БА: 18,2 vs 25,5%; ↑ качества жизни (увеличение ≥ 1 балла в двух опросниках AQLQ, RQLQ): 57,7 vs 40,6%; ↑ контроля над БА и АР; хороший/отличный ответ на терапию по мнению пациентов по ТБА: 65,6 vs 53,1%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению врачей по ТБА: 59,3 vs 41,3%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению пациентов по АР: 60,8 vs 36,2%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению врачей по АР: 54,5 vs 26,5%	НЯ: 78,5 vs 68,9% (назофарингит, головная боль, грипп, синусит); СНЯ: 6,2 vs 9,2%
M.V. Kopp et al. [93]	2009	РКИ, 18 недель	САР + БА (поллиноз)	n = 140, 11–46 лет	Сравнение омализумаба + АСИТ vs плацебо + АСИТ; ↓ уменьшение симптомов поллиноза на 39%, ↑ контроля (ACQ), ↑ качества жизни (AQLQ) по сравнению с моно-терапией АСИТ; хороший/отличный ответ на терапию по мнению пациентов: 78,5 vs 46,1%; хороший/отличный ответ на терапию по мнению врачей: 75,0 vs 36,9%	НЯ: 51,4 vs 54,3% (местные реакции, назофарингит, головная боль, синусит)
S. Tsabouri et al. [97]	2014	Метаанализ 11 РКИ	САР, ПАР, БА + ПАР, БА + САР	n = 2870	DNSSS: стандартизованная средняя разница –0,67 (95% ДИ –1,3...–0,31; P < 0,0001; I ² = 92%); шкала ежедневного использования неотложной назальной терапии: стандартизованная средняя разница –0,22 (95% ДИ –0,39...–0,05; P = 0,01; I ² = 58%)	Суммарный ОР 1,07 (95% ДИ 0,99–1,15; P = 0,09; I ² = 55%) общие расстройства и местные реакции (в основном эритема в месте инъекции), расстройства нервной системы (в основном головная боль) и нарушения дыхания (в основном кашель)
S. Tsabouri et al. [98]	2021	Метаанализ 12 РКИ	САР, ПАР, БА + ПАР, БА + САР	n = 3211	DNSSS: стандартизованная средняя разница –0,41 (95% ДИ –0,61...–0,22; P < 0,001; I ² = 93,2%); DOSSS: –0,30 (95% ДИ –0,50...–0,09; P = 0,004; I ² = 86,2%); шкала ежедневного использования неотложной назальной терапии: стандартизованная средняя разница –0,11 (95% ДИ –0,16...–0,05; P < 0,01; I ² = 62,9%); RQoL: стандартизованная средняя разница –0,45 (95% ДИ –0,57...–0,34; P < 0,001; I ² = 0%)	Суммарный ОР 1,03 (95% ДИ 0,93–1,14; P = 0,618; I ² = 43,3%)

Примечание. АГП – антигистаминные препараты; АР – аллергический ринит; АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; БА – бронхиальная астма; ДИ – доверительный интервал; КАР – круглогодичный аллергический ринит; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПАР – полипозный аллергический ринит; РКИ – рандомизированные клинические исследования; САР – сезонный аллергический ринит; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; АСQ – Asthma Control Questionnaire; АСТ – Asthma Control Test; АQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; DNSSS – Daily Nasal Symptom Severity Score; DOSSS – Daily Ocular Symptom Severity Score; RQoL – Rhinoconjunctivitis-specific Quality of Life, RQLQ – Rhinoconjunctivitis Quality of Life.

и на 0,45 балла – по опроснику для оценки качества жизни (RQoL). Также наблюдалось уменьшение потребности в антигистаминных препаратах экстренной помощи по суммарной стандартизованной средней разнице в –0,21 с большой гетерогенностью. Статистически значимой разницы в частоте возникновения НЯ между омализумабом и плацебо не наблюдалось [98].

O. Pfaar et al. в систематическом обзоре продемонстрировали эффективность и безопасность использования омализумаба при лечении АР с точки зрения контроля симптомов, качества жизни и лечения сопутствующих заболеваний [89].

ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНОСИТ С ПОЛИПАМИ НОСА: ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХРСсПН, также называемый полипозным риносинуситом, является тяжелой формой ХРС. Он часто ассоциирован с астмой позднего начала, характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни, обусловленным состоянием здоровья и существенной экономической нагрузкой [25, 100–103].

Несмотря на лечение с помощью ИнГКС или системных ГКС (СГКС), доксициклина или функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух, у многих

пациентов с ХРСсПН симптомы все равно плохо поддаются контролю [100]. Выявлено, что уровень IgE может значительно повышаться в слизистой оболочке дыхательных путей независимо от уровня IgE в сыворотке и атопического статуса. Антитела, образуемые местно, судя по всему, регулируют хроническое воспаление, активируя воспалительные клетки 2-го типа. E. de Schryver et al. подчеркивают важность местного IgE у пациентов с АР и ХРСсПН [104].

Пилотное исследование эффективности омализумаба у пациентов с ХРСсПН и ТБА, проведенное с января 2007 г. по октябрь 2008 г., показало значительное снижение общей оценки полипов носа при эндоскопии TPS (Total nasal endoscopic Polyp Scores): $-2,67$, $p = 0,001$, что было подтверждено с помощью компьютерной томографии. Омализумаб показал благоприятное влияние на симптомы со стороны дыхательных путей (заложенность носа, передняя ринорея, потеря обоняния, хрипы и одышка) и качество жизни независимо от наличия аллергии [105].

Одобрение FDA омализумаба для лечения ХРСсПН основано на результатах РКИ III фазы POLYP-1 ($n = 138$) и POLYP-2 ($n = 127$), в которых участвовали 82 центра из стран Европы и Северной Америки. Оба исследования показали, что у взрослых пациентов с полипами носа, которые имели неадекватный ответ на ИнГКС и получали омализумаб, по сравнению с пациентами в группе плацебо на 24-й неделе наблюдалось статистически значимое снижение баллов по шкале NPS (Nasal Polyp Score): $-1,08$ vs $0,06$ – для POLYP-1, $-0,90$ vs $-0,31$ – для POLYP-2 и по шкале NCS (Nasal Congestion Score): $-0,89$ vs $-0,35$ – для POLYP-1, $-0,70$ vs $-0,20$ – для POLYP-2, статистически значимое снижение баллов по опроснику SNOT-22: $-24,7$ и $-21,6$ балла в первом и втором РКИ соответственно и улучшение обоняния по шкале UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test). Коморбидные

пациенты (ХРСсПН + ТБА), получавшие омализумаб, примерно в 4 раза чаще имели возможность улучшить качество жизни (по опроснику AQLQ повышение на 0,5 балла и более) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Большая доля пациентов, получавших омализумаб по сравнению с плацебо, сообщила о снижении потребности в хирургическом вмешательстве к 24-й неделе ($18,8$ vs $3,1\%$ в POLYP-1 и $16,9$ vs $3,2\%$ в POLYP-2 соответственно) [106]. В открытой фазе исследований POLYP-1 и POLYP-2 у пациентов, продолжавших лечение омализумабом, наблюдалось дальнейшее улучшение показателей (NPS, NCS, SNOT-22, UPSIT). У пациентов, которые перешли с плацебо на омализумаб, наблюдалась динамика показателей, аналогичная результатам основных исследований. После отмены омализумаба показатели постепенно ухудшались в течение 24 нед. наблюдения, но все же были лучше исходных уровней до лечения (табл. 6) [105–108].

В 2023 г. V. Barroso et al. опубликовали данные ретроспективного наблюдательного исследования, в котором оценивали влияние таргетных препаратов (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, реслизумаб) на обоняние у пациентов с ТБА и ХРСсПН. В когорте из 545 пациентов с ТБА у 225 (41,3%) наблюдался сопутствующий ХРСсПН. Обоняние улучшилось после лечения всеми четырьмя моноклональными антителами (омализумаб – 35,8%, меполизумаб – 35,4%, реслизумаб – 35,7% и бенрализумаб – 39,1%) без различий между группами. Обоняние с большей вероятностью улучшалось у пациентов с атопией, более частым применением СГКС коротким курсом и большим размером полипов. Доля пациентов, у которых улучшилось обоняние, была одинаковой в группах как с гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам (37%), так и без нее (35,7%) [108].

- **Таблица 6.** Исследования эффективности омализумаба у пациентов с хроническим риносинуситом с полипами носа
- **Table 6.** Clinical trials of omalizumab effectiveness in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps

Исследование	Год	Тип и длительность исследования	Заболевания	Количество пациентов, их возраст	Основные результаты	Нежелательные явления
P. Gevaert et al. [105]	2013	РКИ, 16 недель	ХРСсПН + БА	$n = 24$, > 18 лет	↓ TPS ($-2,67$ vs $-0,12$); ↑ КТ картины (Lund-Mackay score); ↓ обструкции, передней ринореи, одышки, ↑ обоняния; ↑ качества жизни (SF-36, AQLQ)	Простуда была чаще в группе омализумаба. Остальные НЯ в обеих группах: головная боль, обструкция носа, одышка, отит
P. Gevaert et al. [106]	2020	Два РКИ: POLYP-1, POLYP-2, 24 недели	ХРСсПН	$n = 265$, 18–75 лет	↓ баллов NPS, NCS, SNOT-22, ↑ обоняния (UPSIT), ↑ качества жизни (AQLQ), ↓ хирургических вмешательств	НЯ: 50,4 vs 58,5%; СНЯ: 2,2 vs 1,5%
P. Gevaert et al. [107]	2022	Открытая фаза POLYP-1, POLYP-2, 28 недель лечения, 24 недели наблюдения после отмены	ХРСсПН	$n = 249$, 18–75 лет	Положительная динамика показателей (NPS, NCS, SNOT-22, TNSS, UPSIT, AQLQ) во время фазы лечения с последующим ухудшением после отмены препарата	НЯ: 43,5 vs 49,6%; (назофарингит, обострение БА); СНЯ: 2,4 vs 4,8%
V. Barroso et al. [108]	2023	Ретроспективное наблюдательное в реальной клинической практике	ТБА + ХРСсПН	$n = 24$, ≥ 18 лет	↑ обоняния, ОФВ ₁ , АСТ; ↓ обострений БА, эозинофилов крови, размеров полипов, СГКС, хирургических вмешательств	Не оценивались

Примечание. БА – бронхиальная астма; КТ – компьютерная томография; НЯ – нежелательные явления; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; РКИ – рандомизированные клинические исследования; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; NCS – Nasal Congestion Score; NPS – Nasal Polyp Score; SF-36 – Short Form (36) Health Survey; SNOT-22 – Sino-Nasal Outcome Test; TNSS – Total Nasal Symptoms Score; TPS – Total nasal endoscopic Polyp Scores; UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test.

БЕЗОПАСНОСТЬ

В систематическом обзоре, проведенном для рекомендаций ЕААСИ (European Academy of Allergy & Clinical Immunology) по биологической терапии, выявлены НЯ, связанные с омализумабом, в 7 РКИ [54, 56, 57, 64, 99, 109–112]. Омализумаб показал увеличение числа НЯ по сравнению со стандартным лечением: ОР 1,27, 95% ДИ 0,93–1,72, умеренная достоверность доказательств [110].

В РКИ частота развития НЯ у пациентов, получавших омализумаб, сопоставима с таковой в группе плацебо. Из НЯ наиболее частыми (1–10%) были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли [54, 57–61]. Среди серьезных НЯ встречаются анафилактические реакции (0,09–0,2%) в течение 2 ч после введения препарата и на первые 3 инъекции, что требует прекращения лечения [89, 113]. В исследовании «случай – контроль» показано, что анафилаксия в анамнезе и пищевая аллергия могут быть факторами риска анафилаксии на омализумаб [89, 114]. В целом анафилактические реакции были редкими в клинических исследованиях [74, 89]. Встречались данные о риске развития онкологических заболеваний на фоне приема омализумаба. Но проведенное A. Long et al. исследование показало отсутствие повышенного риска появления злокачественных новообразований у пациентов, получавших омализумаб [67].

В исследованиях из реальной клинической практики новых НЯ зарегистрировано не было. К.М. MacDonald et al. в систематическом обзоре 42 исследований приводят данные, что частота НЯ любого уровня серьезности и тяжести и независимо от продолжительности наблюдения составила 26,8% (от 0 до 55,6% по данным 20 исследований 5877 пациентов). Оценка частоты серьезных НЯ независимо от продолжительности наблюдения составила 12,6% (от 0 до 23,9% по данным 17 исследований 6289 пациентов) [86].

В исследовании эффективности омализумаба у пациентов с АР общий профиль безопасности был сопоставим для омализумаба и плацебо. В группе, принимавшей омализумаб, новых или неожиданных сигналов безопасности выявлено не было. Назофарингит (9,3 vs 4,6%), фарингит (4,3 vs 2,9%) и грипп (2,5 vs 4,6%) были наиболее распространенными НЯ, отмеченными в группах как омализумаба, так и плацебо. Три НЯ, сообщенные от двух субъектов (один – с новообразованиями яичек, другой – с острым синуситом и средним отитом) привели к прекращению приема исследуемого препарата [96].

Наиболее частыми НЯ, наблюдаемыми при применении омализумаба в исследованиях POLYP-1 и POLYP-2, были головная боль, реакции в месте инъекции, артралгия, головокружение и боль в верхней части живота. Большинство НЯ в обоих исследованиях были от легкой до умеренной степени выраженности. Статистически значимых различий в частоте НЯ между исследуемой группой и группой плацебо не зарегистрировано [106].

Источник drug.com сообщает, что наиболее серьезными побочными реакциями, встречающимися в клинических исследованиях оригинального препарата

омализумаб, являются злокачественные новообразования (0,5% в препарате против 0,2% в плацебо) и анафилаксия (менее 0,1% в препарате). Разница в развитии злокачественных новообразований между группами, принимавшими омализумаб и плацебо, не была статистически значимой. Наиболее частыми НЯ были реакции в месте инъекции – 45%, вирусные инфекции – 23%, инфекции верхних дыхательных путей – 20%, синусит – 16%, головная боль – 15% и фарингит – 11%. Эти явления наблюдались с одинаковой частотой у пациентов, получавших омализумаб, и у пациентов контрольной группы.

Накопленный опыт применения омализумаба в клинических исследованиях превышает 16 000 пациенто-лет, а в реальной клинической практике превышает 1,3 млн пациенто-лет [115], что позволяет считать омализумаб препаратом с самой доказанной эффективностью и безопасностью среди таргетных препаратов для лечения Т2-воспалительных заболеваний, в том числе их комбинаций.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1: КОМБИНАЦИЯ АТОПИЧЕСКОЙ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА С ПОЛИПАМИ НОСА И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Пациентка Б., 32 года, воспитатель в детском саду. Рост 172 см, масса тела 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) 24,33 кг/м². Атопическим дерматитом страдает с первых месяцев жизни, ремиссия достигнута к 20 годам. В настоящее время изредка беспокоят проявления экземы кистей, которые купирует с помощью ГКС-содержащих мазей. С возраста 3 лет отмечала ринорею, чихания, зуд глаз, слезотечение при контакте с домашней пылью, сухим кормом для рыб, сезонно во время тополиного пуха, при употреблении ягод (малина). В детстве обследована у аллерголога. Со слов пациентки, выявлялась положительная реакция при проведении кожных проб с бытовыми аллергенами. Получала антигистаминные препараты *per os*, сосудосуживающие капли в нос. О применении ИнГКС в детстве не помнит. АСИТ не проводилась. С 2015 г. из назальных симптомов стала преобладать заложенность носа, частичная, а затем и полная anosmia. В 2016 г. выявлены полипы полости носа, проведена полипотомия. В 2019 г. к моменту начала таргетной терапии у пациентки наблюдался рецидив полипоза носа с практически полной обструкцией носа и anosmia на фоне приема мометазона фуората 50 мкг по 2 инсуффляции в каждый носовой ход 2 р/сут, монтелукаста 10 мг/сут *per os*, лоратадина 10 мг/сут *per os* ежедневно с потребностью в деконгестантах. В дошкольном и младшем школьном возрасте были эпизоды бронхообструктивного синдрома на фоне острой респираторной вирусной инфекции, далее до 20 лет одышка и приступы удушья не беспокоили. С 20 лет стала отмечать одышку при физической нагрузке, но не обследовалась. Диагноз БА установлен в 25 лет пульмонологом; назначена базисная ингаляционная терапия. В течение следующих лет наблюдалось постепенное утяжеление течения астмы.

На момент обращения для назначения таргетной терапии получала будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 р/сут на постоянной основе с дополнительным приемом при приступах удушья (до 8 дополнительных доз в сутки), монтелукаст 10 мг/сут на ночь. На этом фоне ежемесячно беспокоили тяжелые приступы удушья с потребностью вызова бригады скорой медицинской помощи (СМП) (12 раз за год); от госпитализаций отказывалась. Обострения купировала приемом СГКС (преднизолон 25–30 мг/сут *per os* 5–7 дней в месяц), увеличением объема ингаляционной терапии (добавляла ингаляции фенотерола / ипратропия бромидом и будесонида через небулайзер). Наследственность по астме, атопии не отягощена. Дома животных нет. Пациентка никогда не курила, пассивному воздействию табачного дыма не подвергалась. Профессиональных вредностей не имела. Направлена на консультацию главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога Минздрава Свердловской области для решения вопроса о назначении иммунобиологической терапии. С учетом клинической картины атопического марша, наличия у пациентки клинически значимых реакций при контакте с аллергенами и подтверждения сенсibilизации кожными аллергопробами установлен диагноз «аллергическая БА, тяжелое течение, неконтролируемая, 5-я ступень терапии; персистирующий АР средней степени тяжести; ХРС, полипотомия от 2016 г., рецидив; атопический дерматит, ремиссия; бытовая сенсibilизация».

С учетом аллергического фенотипа заболевания, уровня общего IgE 130,8 МЕ/мл, массы тела 70 кг пациентке назначен омализумаб 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

За первые 4 мес. терапии у пациентки снизилась потребность в препаратах неотложной помощи с 8 раз в день до 1 раза в неделю, увеличился ОФВ₁ с 59 до 82%. В целом улучшился контроль над БА (исходно в АСТ-тесте было 15 баллов, через 4 мес. – 24). За 4 мес. терапии омализумабом у пациентки было 1 обострение, которое потребовало вызова СМП, но купировалось без применения СГКС с использованием небулайзерной терапии. Со стороны назальной патологии отмечалось уменьшение обструкции носа, ринореи, что подтверждается снижением баллов по опроснику SNOT-22 и визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Потребность в деконгестантах снизилась с 6 до 2–3 р/сут. Базисная терапия БА осталась прежней (средние дозы ИГКС + ДДБА + монтелукаст), дозу ИГКС снизили до 200 мкг/сут.

При продолжении терапии до 12 мес. продолжало улучшаться состояние: ОФВ₁ повысился до 98%, обострений БА, вызовов СМП и применения СГКС больше не было. Удалось снизить объем базисной терапии за счет отмены монтелукаста. Ингаляционная терапия осталась прежней – комбинация средних доз ИГКС с ДДБА. Пациентка отмечала значительное улучшение качества жизни (AQLQ: исходно 5,43 балла, через год терапии – 6,69 балла). Сохранялась положительная динамика по назальным симптомам – количество баллов по опроснику SNOT-22 через 1 год от начала терапии составило 19, что

соответствует легким проявлениям хронических воспалительных заболеваний носа; снижение баллов по ВАШ составило 5 единиц (с 9 баллов исходно до 4 баллов на 12-м месяце). К сожалению, обоняние не восстановилось. Полипы, по визуальной оценке оториноларинголога, незначительно уменьшились. Пациентка оставалась на терапии ИГКС мометазоном в дозе 200 мкг/сут. Потребность в сосудосуживающих местных препаратах снизилась до 6 доз в неделю. Доза пероральных АГП 2-го поколения также была уменьшена с ежедневного приема 10 мг лоратадина до 1–2 таблеток в месяц. Уровень эозинофилов периферической крови увеличился с 490 до 590 кл/мкл за год терапии омализумабом. НЯ у данной пациентки не зарегистрировано.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2: КОМБИНАЦИЯ АТОПИЧЕСКОЙ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Пациентка Г., 38 лет, консультант по грудному вскармливанию. Рост 173 см, масса тела 55 кг, ИМТ 18,38 кг/м². С 3 лет страдала бронхитами с астмоидным компонентом. С 5 лет появились ринорея, чихания, заложенность носа. Диагноз БА и АР установлен в 7 лет. Тогда же проведены кожные аллерготесты с ингаляционными и пищевыми аллергенами, выявлена клинически значимая на тот момент сенсibilизация к животным (кошка, собака), пыльце деревьев, пище (рыба, курица). На момент назначения таргетной терапии пациентка отрицала реакции на животных (дома – шиншилла, кот; периодически контакт с животными в квартирах клиентов) и на пыление растений, сохранялись реакции при употреблении рыбы и курицы; стала отмечать реакции на арбуз, виноград, картофель, грибы в виде крапивницы и усиления назальных симптомов. Несмотря на отсутствие клинических реакций при контакте с животными во взрослом возрасте, у пациентки выявился очень высокий уровень специфических IgE к эпителию кошки (81,1 МЕ/мл) и собаки (73,2 МЕ/мл). Пациентка отрицала курение, профессиональные вредности. Наследственность по астме отягощена – у сестры БА с дебютом в 49 лет. У пациентки с 30-летнего возраста стало отмечаться тяжелое течение БА. В последние годы перед назначением таргетной терапии пациентка получала флутиказон/салметерол 1000/100 мкг/сут, монтелукаст 10 мг/сут *per os*, мометазона фураат 200 мкг/сут. На фоне базисной терапии сохранялась потребность в короткодействующих бронхолитиках до 4 р/нед, 2 обострения в год с потребностью в СГКС (метилпреднизолон 24 мг/сут 6–7 дней).

Пациентка была направлена на консультацию главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога Минздрава Свердловской области для решения вопроса о назначении иммунобиологической терапии. С учетом раннего дебюта астмы, наличия у пациентки клинически значимых реакций при контакте с аллергенами и подтверждения сенсibilизации кожными аллергопробами и специфическими IgE установлен диагноз «аллергическая БА, тяжелое течение, неконтролируемая, 5-я ступень

терапии; персистирующий АР средней степени тяжести; сенсбилизация к бытовым и пищевым аллергенам».

Принимая во внимание аллергический фенотип заболевания, уровень общего IgE 595 МЕ/мл, массу тела 55 кг, пациентке был назначен омализумаб 600 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

За первые 4 мес. терапии пациентка отметила незначительное снижение частоты приступов удушья, БА оставалась неконтролируемой. Но к 12-му месяцу терапии прекратились приступы удушья и исчезла потребность в препаратах неотложной помощи, АСТ достиг максимального значения. Также удалось отменить монтелукаст и снизить дозу ИГКС вдвое. За год таргетной терапии у пациентки не было обострений, вызовов СМП и госпитализаций; она не применяла СГКС. Значительно повысилось качество жизни (по AQLQ с 2,47 до 6,94 балла). В отличие от первого клинического случая, наблюдалась более скромная динамика ОФВ₁ (с 48 до 58%), хотя индекс Тиффно через 1 год терапии превысил 70%. Уровень эозинофилов периферической крови за год терапии снизился с 378 до 134 кл/мкл. Динамика назальных симптомов у пациентки была более быстрой и выраженной, чем динамика бронхиальных симптомов: уже на 4-й месяц терапии пациентка смогла снизить дозу ИГКС в 2 раза и отменить прием антигистаминного препарата *per os*. Согласно опроснику SNOT-22, исходные симптомы АР средней степени тяжести к 12-му месяцу терапии омализумабом практически не беспокоили. НЯ у пациентки не было зарегистрировано.

Наши клинические наблюдения полностью соответствуют данным клинических исследований. Была

продемонстрирована существенная эффективность омализумаба у коморбидных пациентов, что позволило повысить качество их жизни и уменьшить клинические проявления заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей на фоне прекращения приема СГКС и уменьшения объема базисной терапии. Также снизилось использование ресурсов здравоохранения (вызовы СМП и госпитализации), связанных с обострениями аллергической ТБА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленный за четверть века опыт анти-IgE-терапии оригинальным препаратом омализумаб Т2-воспалительных заболеваний дыхательных путей свидетельствует о его высокой эффективности у пациентов с аллергическим фенотипом БА, в том числе с тяжелым течением, в сочетании с АР и (или) ХРСсПН. При этом отмечается хорошая переносимость препарата с минимальным числом НЯ, не отличающихся от плацебо. Применение таргетной терапии омализумабом у коморбидных больных аллергической ТБА сопровождается существенным снижением ГКС-нагрузки на пациентов и уменьшением использования ресурсов здравоохранения. Увеличение распространенности атопического фенотипа БА и АР делает омализумаб еще более востребованным препаратом таргетной терапии Т2-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. 

Поступила / Received 28.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023

Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

- Corren J, Togias A, Bousquet J (eds). *Upper and Lower Respiratory Disease*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2003. 552 p. Available at: https://www.aipro.info/wp/wp-content/uploads/2017/08/UPPER_LOWER_RESPIRATORY.pdf.
- Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93–100. <https://doi.org/10.2147/jaa.s81541>.
- Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy*. 2018;73(5):993–1002. <https://doi.org/10.1111/all.13373>.
- Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139–1151. <https://doi.org/10.1111/cea.12780>.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, La Rosa M, Salpietro C, Marseglia GL. Recent developments in United airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(4):171–177. <https://doi.org/10.4168/aaair.2012.4.4.171>.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–938. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>.
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
- Чучалин АГ, Генпе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Мизерницкий ЮЛ, Ревякина ВА. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. <https://doi.org/10.1002/alf.22073>.
- Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology*. 2019;57(1):43–48. <https://doi.org/10.4193/Rhin18.061>.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758–764. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00013904>.
- Хаитов МР, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ, Курбачёва ОМ, Bachert C, Hellings PW и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):7–22. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Ilyina NI, Kurbatcheva OM, Bachert C, Hellings PW et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
- Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943–948. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>.
- Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100069>.

18. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, Zuberbier T. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):428–433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.027>.
19. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216–1223. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x>.
20. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017;72(2):274–281. <https://doi.org/10.1111/all.13042>.
21. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015;70(5):535–539. <https://doi.org/10.1111/all.12577>.
22. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50(2):129–138. <https://doi.org/10.4193/Rhino11.256>.
23. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
24. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, Kumar N, Anari S, Kara N et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res*. 2018;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0823-y>.
25. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019;57(1):32–42. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.255>.
26. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449–1456.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>.
27. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53. <https://doi.org/10.2147/JAA.S86251>.
28. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(4):205–208. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3613>.
29. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308–1321. <https://doi.org/10.1183/15993003.00779-2015>.
30. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(4):375–377. <https://doi.org/10.1002/alf.21674>.
31. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>.
32. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019;46:101301. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101301>.
33. Damask CC, Ryan MW, Casale TB, Castro M, Franzese CB, Lee SE et al. Targeted Molecular Therapies in Allergy and Rhinology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164(Suppl. 1):S1–S21. <https://doi.org/10.1177/0194599820965233>.
34. Bagnasco D, Testino E, Nicola S, Melissari L, Russo M, Canevari RF et al. Specific Therapy for T2 Asthma. *J Pers Med*. 2022;12(4):593. <https://doi.org/10.3390/jpm12040593>.
35. Karta MR, Broide DH, Doherty TA. Insights into Group 2 Innate Lymphoid Cells in Human Airway Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(1):8. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0581-6>.
36. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):300–310.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.038>.
37. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O'Byrne PM et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):75–86.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.037>.
38. Halim TY, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):425–435. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.01.011>.
39. Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity*. 2014;41(2):283–295. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.016>.
40. Nordengrün M, Michalik S, Völker U, Bröker BM, Gómez-Gascón L. The quest for bacterial allergens. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(6):738–750. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.04.003>.
41. Schmidt F, Meyer T, Sundaramoorthy N, Michalik S, Surmann K, Depke M et al. Characterization of human and *Staphylococcus aureus* proteins in respiratory mucosa by in vivo- and immunoproteomics. *J Proteomics*. 2017;155:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2017.01.008>.
42. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981–983. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.013>.
43. Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis – and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148(2):87–98. <https://doi.org/10.1159/000155739>.
44. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1479–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.036>.
45. Backman H, Räisänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016—results from three population surveys. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(11):1426–1435. <https://doi.org/10.1111/cea.12963>.
46. Mansur AH, 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>.
47. Boushey HA Jr. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl. 2):S77–83. <https://doi.org/10.1016/j.mai.2001.116434>.
48. Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):101–106. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0173-4>.
49. Johansson SG, Haahtela T, O'Byrne PM. Omalizumab and the immune system: an overview of preclinical and clinical data. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(2):132–138. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61928-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61928-X).
50. Sutton BJ, Gould HJ. The human IgE network. *Nature*. 1993;366(6454):421–428. <https://doi.org/10.1038/366421a0>.
51. Heusser C, Jardieu P. Therapeutic potential of anti-IgE antibodies. *Curr Opin Immunol*. 1997;9(6):805–813. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(97\)80182-3](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(97)80182-3).
52. Davies AM, Allan EG, Keeble AH, Delgado J, Cossins BP, Mitropoulou AN et al. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem*. 2017;292(24):9975–9987. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.776476>.
53. Емельянов АВ, Ильина НИ, Карнеева ОВ, Карпищенко СА, Ким ИА, Курбачева ОМ и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелой аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
54. Emelyanov AV, Ilna NI, Karneeva OV, Karpishchenko SA, Kim IA, Kurbacheva OM et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(3):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
55. 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>.
56. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N et al. Persistence 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>.
57. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009;14(8):1156–1165. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01633.x>.
58. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, 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>.
59. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF 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>.
60. 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>.
61. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184–190. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117880>.
62. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254–261. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00092101>.

62. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):87–90. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.49>.
63. 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>.
64. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):E36. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.e36>.
65. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations?: Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013;143(2):398–405. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1372>.
66. Eisner MD, Zazzali JL, Miller MK, Bradley MS, 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>.
67. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560–567.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.007>.
68. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med*. 2009;103(11):1725–1731. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.002>.
69. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Golotta C, Ravazzi A, Alessandrini A et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010;104(10):1410–1416. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.013>.
70. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633–1642. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.06.014>.
71. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, Niven R. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013;50(5):529–536. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.790419>.
72. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, 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>.
73. Vennema Mdcl C, Pérez De Llano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, González H et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry – some new approaches. *J Asthma*. 2012;49(4):416–422. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.668255>.
74. Braunstahl GJ, Chen CW, 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>.
75. Sposato B, Scalise M, Latorre M, Scichilone N, Maticci A, Milanese M et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. *Respir Med*. 2016;119:141–149. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.005>.
76. Bhatani M, Yang WH, Hébert J, de Takacsy F, Stril JL. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX Observational study. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183869>.
77. Lee JH, Lee HY, Jung CG, Ban GY, Shin YS, Ye YM et al. Therapeutic Effect of Omalizumab in Severe Asthma: A Real-World Study in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(2):121–130. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.2.121>.
78. Pilon D, Kavati A, Ortiz B, Paknis B, Vegesna A, Schiffman B et al. Asthma control, lung function, symptoms, and corticosteroid sparing after omalizumab initiation in patients with allergic asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):127–135. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4111>.
79. Papaioannou AI, 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>.
80. Torres-Duque CA, Ocampo-Gómez J, Castillo MM, Cano-Rosales D, Giraldo-Montoya Á, Rodríguez F et al. Real-world effectiveness of omalizumab for severe allergic asthma treatment in Colombia. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):447. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02246-x>.
81. Su N, Zhi L, Liu F, Wang Y, Zhang Q, Liu X et al. Real-World Safety and Effectiveness of Omalizumab in Moderate to Severe Allergic Asthma Patients in China: A Post-Authorization Study. *J Asthma Allergy*. 2023;16:625–636. <https://doi.org/10.2147/JAA.S406628>.
82. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Djukanovic R et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(6):1701782. <https://doi.org/10.1183/13993003.01782-2017>.
83. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1362–1370.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.002>.
84. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, Zucchi L. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):368–372. <https://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.4.368>.
85. Faulkner KM, MacDonald K, Abraham I, Alhossan A, Lee CS. "Real-world" effectiveness of omalizumab in adults with severe allergic asthma: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(1):73–83. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1856658>.
86. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):553–569. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>.
87. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, Nissen F. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702–2714. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>.
88. Hanania NA, Niven R, Chanez P, Antoine D, Pfister P, Garcia Conde L, Jaumont X. Long-term effectiveness and safety of omalizumab in pediatric and adult patients with moderate-to-severe inadequately controlled allergic asthma. *World Allergy Organ J*. 2022;15(10):100695. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100695>.
89. Pfaar O, Gehrt F, Li H, Rudhart SA, Nastev A, Stuck BA, Hoch S. Anti-IgE: A treatment option in allergic rhinitis? *Allergol Select*. 2021;5:119–127. <https://doi.org/10.5414/ALX02205E>.
90. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):110–121. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70202-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70202-1).
91. Racine-Poon A, Botta L, Chang TW, Davis FM, Gyggax D, Liou RS et al. Efficacy, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of CGP 51901, an anti-immunoglobulin E chimeric monoclonal antibody, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(6):675–690. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90087-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90087-4).
92. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgcock S, Fowler-Taylor A et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):160–167. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62171-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62171-0).
93. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):271–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x>.
94. Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2006;55(4):379–386. <https://doi.org/10.2332/allergolint.55.379>.
95. Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(3):239–245. <https://doi.org/10.1159/000199719>.
96. Okubo K, Okano M, Sato N, Tamaki Y, Suzuki H, Uddin A, Fogel R. Add-On Omalizumab for Inadequately Controlled Severe Pollinosis Despite Standard-of-Care: A Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3130–3140.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.068>.
97. Tsubouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):332–340.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.001>.
98. Tsubouri S, Ntritos G, Koskeridis F, Evangelou E, Olsson P, Kostikas K. Omalizumab for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2021;59(6):501–510. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.159>.
99. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock 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>.
100. Bachert C, Gevaert E. Advances in rhinitis and rhinosinusitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1277–1283. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.008>.
101. Erskine S, Hopkins C, Kumar N, Wilson J, Clark A, Robertson A et al. A cross sectional analysis of a case-control study about quality of life in CRS in the UK; a comparison between CRS subtypes. *Rhinology*. 2016;54(4):311–315. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.361>.
102. Hoehle LP, Phillips KM, Bergmark RW, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Symptoms of chronic rhinosinusitis differentially impact general health-related quality of life. *Rhinology*. 2016;54(4):316–322. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.211>.

103. Naclerio R, Lockey R. Sinusoidal Disease: An Underappreciated Entity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1567–1568. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.064>.
104. De Schryver E, Devuyt L, Derycke L, Dullaers M, Van Zele T, Bachert C, Gevaert P. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(4):321–331. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.4.321>.
105. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110–116.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.047>.
106. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):595–605. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.032>.
107. Gevaert P, Saenz R, Corren J, Han JK, Mullol J, Lee SE et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):957–965.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.045>.
108. Barroso B, Valverde-Monge M, Allobid I, Olaguibel JM, Rial MJ, Quirce S et al. Improvement in Olfaction in Patients With CRSwNP and Severe Asthma Taking Anti-IgE and Anti-IL-5 Biologics: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33(1):37–44. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0812>.
109. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1043–1057. <https://doi.org/10.1111/all.14235>.
110. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):154–159. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62170-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62170-9).
111. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma.* 2012;49(2):144–152. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.648296>.
112. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, Cooper PJ. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(2):197–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x>.
113. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, Schwartz L. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):210–212. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.010>.
114. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):913–915.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.030>.
115. Metz M, Vadasz Z, Kocaturk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08794-6>.

Вклад авторов:

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

Написание текста – В.В. Наумова, А.А. Штанова, Д.А. Степина

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

Обзор литературы – В.В. Наумова, Д.В. Киселева, А.А. Штанова, Д.А. Степина

Перевод на английский язык – В.В. Наумова

Анализ материала – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Редактирование – Е.К. Бельтюков

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков

Contribution of authors:

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

Text development – Veronika V. Naumova, Aleksandra A. Shtanova, Daria A. Stepina

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

Literature review – Veronika V. Naumova, Darina V. Kiseleva, Aleksandra A. Shtanova, Daria A. Stepina

Translation into English – Veronika V. Naumova

Material analysis – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Editing – Evgeny K. Beltyukov

Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov

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; nika.naumova@gmail.com

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

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

Штанова Александра Александровна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; alekshtanova@gmail.com

Степина Дарья Артемовна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; 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, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nika.naumova@gmail.com

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

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

Aleksandra A. Shtanova, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; alekshtanova@gmail.com

Daria A. Stepina, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; d.stepina37@gmail.com

Роль пикового инспираторного потока в подборе ингаляционной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Н.В. Трушенко^{1,2✉}, trushenko.natalia@yandex.ru, Б.Б. Лавгинова¹, Н.Е. Обухова¹, К.А. Брынза¹, Г.С. Нуралиева^{1,2}, Г.В. Неклюдова^{1,2}, А.И. Авдеева², С.Н. Авдеев^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2

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

Резюме

В фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) основополагающую роль играет ингаляционная терапия. Выбор подходящего ингаляционного устройства влияет на частоту ошибок в технике ингаляций, приверженность лечению и общую эффективность терапии. Дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) имеют внутреннее сопротивление устройства, которое необходимо преодолеть пациенту для его активации. Пиковый инспираторный поток (ПИП) представляет собой максимальную скорость воздушного потока, генерируемую пациентом во время вдоха, и измеряется в литрах в минуту. Достаточный ПИП является необходимым условием эффективного использования ДПИ у пациентов с ХОБЛ. Для большинства ДПИ оптимальным считается значение ПИП не менее 60 л/мин, в то время как при ПИП менее 30 л/мин лекарственное средство не сможет достичь нижних дыхательных путей. В то же время клиническая эффективность использования ДПИ при значениях ПИП от 30 до 60 л/мин может быть недостаточной, поэтому необходимо учитывать значение ПИП для подбора базисной терапии ХОБЛ. Принимая во внимание отсутствие портативных флоуметров у врачей, в условиях реальной клинической практики имеет значение выявление факторов риска субоптимального ПИП у пациентов с ХОБЛ. В группу риска по недостаточному значению ПИП для дальнейшего эффективного использования ДПИ входят пациенты с эмфиземой, легочной гиперинфляцией, пожилого возраста, женского пола, с низким ростом, ожирением и наличием сопутствующих заболеваний. В данном обзоре приведены основные сведения о методике измерения ПИП, предикторах субоптимального ПИП, предлагаются рекомендации по выбору ингаляционных устройств для пациентов с ХОБЛ в зависимости от значений ПИП.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционная терапия, дозированные порошковые ингаляторы, техника ингаляций, дозированные аэрозольные ингаляторы, пиковый инспираторный поток

Для цитирования: Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Обухова НЕ, Брынза КА, Нуралиева ГС, Неклюдова ГВ, Авдеева АИ, Авдеев СН. Роль пикового инспираторного потока в подборе ингаляционной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2023;17(20):84–90. <https://doi.org/10.21518/ms2023-388>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of peak inspiratory flow in the selection of inhalation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Natalia V. Trushenko^{1,2✉}, trushenko.natalia@yandex.ru, Baina B. Lavginova¹, Nataly E. Obukhova¹, Karina A. Brynza¹, Galiya S. Nuralieva^{1,2}, Galina V. Nekludova^{1,2}, Alexandra I. Avdeeva², Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovatora St., Moscow, 119048, Russia

² Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Pharmacotherapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) primarily relies on inhalation therapy. The choice of an appropriate inhalation device is of particular importance as it impacts the frequency of device use errors, patient adherence to treatment, and overall treatment effectiveness. Peak inspiratory flow (PIF) represents the maximum air flow rate generated by a patient during inhalation and is measured in liters per minute. Dry powder inhalers (DPIs) possess internal device resistance that patients must overcome to activate the device. Measuring PIF is an integral component of optimizing COPD therapy when utilizing dry powder inhalers (DPIs). For most DPIs, an optimal PIF value is considered to be no less than 60 L/min, while with a PIF of less than 30 L/min, the medication can't reach the lower airways. At the same time, the clinical effectiveness of the use of DPI at values of PIF from 30 L/min to 60 L/min may be insufficient, therefore, it is necessary to take into account the value of PIF for the selection of basic COPD therapy. Given the lack of portable fluometers among doctors in real clinical practice, it is important to identify risk factors for suboptimal PIF in patients with COPD. Patients with emphysema,

pulmonary hyperinflation, elderly, female, short height, obesity and comorbidity are at risk for insufficient PIF value for further effective use of DPI. This review provides essential information about the role of inspiratory flow for the effective use of DPIs, presents methods for its measurement, discusses predictors of suboptimal PIF, and offers recommendations for selecting inhalation devices for COPD patients based on PIF values.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, inhalation therapy, dry powder inhalers, metered-dose inhaler, respimat inhaler, peak inspiratory flow

For citation: Trushenko NV, Lavginova BB, Obukhova NE, Brynza KA, Nuralieva GS, Nekludova GV, Avdeeva AI, Avdeev SN. The role of peak inspiratory flow in the selection of inhalation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(20):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-388>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основой лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является ингаляционная терапия, включающая бронходилататоры различных классов и глюкокортикоиды в различных комбинациях. Ингаляционная терапия ХОБЛ осуществляется с использованием следующих средств доставки:

- дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ);
- жидкостный аэрозольный ингалятор (Респимат®);
- дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ);
- небулайзеры.

При этом выбор ингаляционного устройства существенно влияет на приверженность пациента и эффективность терапии [1].

Ошибки в технике ингаляций встречаются более чем у половины пациентов с ХОБЛ [2] и широко распространены при использовании разных средств доставки. При использовании ДАИ распространенность критических ошибок составляет 45,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 26,0–66,6%), при использовании ДПИ данные по ошибкам в использовании ингаляторов более гетерогенны и зависят от типа ДПИ, достигая 14,2–42,4% [3]. При этом неправильная техника ингаляций ассоциируется с почти двукратным увеличением риска обострений, госпитализаций и увеличением потребности в приеме пероральных глюкокортикоидов и системных антибиотиков у пациентов с ХОБЛ [2, 4].

Из доступных систем доставки ДПИ отличаются тем, что они характеризуются определенным внутренним сопротивлением, приводятся в действие вдохом пациента и зависят от воздушного потока. Анализ ошибок в технике ингаляций при использовании ДПИ показал, что такая ошибка, как недостаточное усилие при вдохе, ассоциировалась с более выраженными клиническими симптомами и увеличением риска обострений ХОБЛ [5].

При использовании ДПИ пациент должен произвести резкий и при этом максимально глубокий вдох для активации устройства и создания турбулентной энергии, зависящей от пикового инспираторного потока (ПИП) пациента и сопротивления ингалятора [6]. Турбулентная энергия потока дезагрегирует порошок, и частицы лекарственного препарата достигают нижних дыхательных путей.

Разные типы ДПИ отличаются по величине внутреннего сопротивления, зависящей от конструкции самого

устройства [7]. Чем выше внутреннее сопротивление ДПИ, тем ниже пороговое значение ПИП, необходимого для дезагрегации порошка [8]. При этом при более высоких показателях ПИП увеличивается количество лекарственного средства, достигающего нижних дыхательных путей [9, 10].

Настоящий обзор посвящен роли показателей ПИП в эффективном использовании ДПИ, методам его измерения, предикторам снижения и оптимизации подбора ингаляционных устройств у пациентов с ХОБЛ.

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЯ ПИКОВОГО ИНСПИРАТОРНОГО ПОТОКА

ПИП – максимальный воздушный поток, генерируемый пациентом во время вдоха, измеряется в литрах в минуту. Для каждого ДПИ существует минимальный ПИП, необходимый для активации устройства, и оптимальный ПИП, обеспечивающий доставку большей части препарата в нижние дыхательные пути и наилучший клинический эффект [11, 12].

Для большинства ДПИ значение ПИП не менее 60 л/мин считается оптимальным для адекватной легочной депозиции препарата, в то время как ПИП менее 30 л/мин не позволяет лекарственному препарату достичь нижних отделов респираторного тракта [13–16]. При этом клиническая эффективность ДПИ при значении ПИП от 30 до 60 л/мин может быть недостаточна [6, 17, 18].

Так, для пациентов с ПИП 15–30 л/мин рекомендуется жидкостной ингалятор Респимат®, при значении ПИП 30–60 л/мин – ДАИ. Для большинства ДПИ оптимальный ПИП составляет более 60 л/мин, но некоторые виды ДПИ позволяют эффективно использовать препарат и пациентам с более низкими значениями ПИП – от 30 л/мин (таблица). Пациентам с любым значением ПИП подходит использование небулайзера, особенно актуально использование такого способа доставки при обострении ХОБЛ, поскольку для ингаляции не нужно прикладывать каких-либо усилий и синхронизировать свое дыхание с работой устройства.

Критерии оптимальных значений ПИП зависят от типа ДПИ. Так, обычно для ДПИ с низким и средним сопротивлением оптимальным считается 60 л/мин, для приборов с высоким сопротивлением – 30 л/мин [13, 14]. Например, при использовании ингалятора со средневысоким

● **Таблица.** Рекомендации по оптимизации инспираторного маневра при использовании различных устройств доставки ингаляционных препаратов

● **Table.** Guidelines for optimizing inspiratory manoeuvre when using various inhaled drug delivery devices

Тип ингалятора	Рекомендации по инспираторному маневру	Оптимальные значения ПИП
ДАИ	Медленно и глубоко	30–60 л/мин
Жидкостной ингалятор (soft-mist)	Медленно и глубоко	15–30 л/мин
ДПИ	Резко и быстро	Низкое и среднее сопротивление ингалятора, ПИП более 60 л/мин
		Высокое сопротивление ингалятора, ПИП более 30 л/мин
Небулайзер	Нормальное физиологическое дыхание	–

Примечание. ПИП – пиковый инспираторный поток; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

сопротивлением Турбухалер® у пациентов с ПИП 60 л/мин высвобожденная доза будесонида составила 64%, а у пациентов с ПИП 30 л/мин – 38% [19]. В одном из исследований было отобрано 10 здоровых добровольцев, которым вводился меченный радиоактивным изотопом будесонид через Турбухалер®. Депонирование препарата увеличилось с 15 до 28% при увеличении ПИП с 36 до 58 л/мин [20]. При использовании другого ингалятора с высоким сопротивлением – Хандихалер® – при ПИП 20 л/мин нижних дыхательных путей достигает 16,3%, а при ПИП 40 л/мин – 23,4%. У устройства Дискус® с низким сопротивлением доступность флутиказона увеличилась с 16% при ПИП 28,3 л/мин до 21% при ПИП 60 л/мин [21].

Непосредственное измерение ПИП чаще всего проводится с помощью портативных инспираторных флоуметров. Наиболее широко используется In-check DIAL®. Данный прибор имеет шкалу измерения скорости вдоха, односторонний мундштук с клапаном и регулируемый циферблат, который позволяет имитировать внутреннее сопротивление ДПИ [22]. In-check DIAL® измеряет ПИП от 15 до 120 л/мин [23]. Производитель заявляет, что его точность составляет ±10%, или 10 л/мин [22]. В 2016 г. была обновлена шкала In-check DIAL G16®, которая на текущий момент позволяет оценивать ПИП на пяти разных уровнях сопротивления, соответствующих определенному типу ингаляторов (рисунок)¹.

Перед использованием In-check DIAL® врач устанавливает внутреннее сопротивление флоуметра, соответствующее сопротивлению ДПИ, которым пользуется пациент. У пациентов, использующих другие системы ингаляторов или не использующих их, сопротивление In-check DIAL® устанавливается в значениях, соответствующих низко- (R2) и высокорезистентным (R5) ДПИ. Исследуемому предлагают максимально выдохнуть, после

чего сильно и быстро вдохнуть из инспираторного флоуметра, имитируя использование ДПИ. Рекомендуется провести измерение ПИП три раза и выбрать максимальное значение.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА СУБОПТИМАЛЬНОГО ПИКОВОГО ИНСПИРАТОРНОГО ПОТОКА

Данные о распространенности субоптимального ПИП (менее 60 л/мин) при ХОБЛ находятся в широком диапазоне, что, вероятно, является результатом различий в исходных характеристиках пациентов и методах тестирования. По данным разных авторов, у 19–78% пациентов с ХОБЛ определяется субоптимальный ПИП [15, 23–25]. Одной из причин такой гетерогенности результатов является исследование ПИП на разных уровнях сопротивления в приборе In-check Dial G16®. Так, D.A. Mahler et al. показали, что ПИП менее 60 л/мин был выявлен у 36% пациентов с ХОБЛ на уровне сопротивления ингалятора Дискус® и у 78% – ингалятора Турбухалер® [23].

D.A. Mahler et al. проанализировали 474 пациента, включая 184 – с субоптимальным ПИП и 219 – с оптимальным. Пациенты с субоптимальными значениями ПИП имели более короткий период до обострения ХОБЛ, чем пациенты с оптимальным ПИП (3,8 ± 2,7 против 4,9 ± 3,0 мес., P = 0,048). Уровень смертности через 12 мес. у пациентов с субоптимальным ПИП был выше, но статистически не значимым (6,5 против 2,8%, P = 0,073) [26]. A. Samarghandi et al. сообщили об увеличении частоты повторной госпитализации через 30 дней (11/42 против 5/33 пациентов, отношение шансов (ОШ) 0,36 (0,06–2,3), p = 0,2) и 90 дней (17/42 против 11/33, ОШ 0,71 (0,20–2,5, p = 0,6) у 42 пациентов с неоптимальным ПИП по сравнению с пациентами с оптимальным [27].

Существенное влияние на уровень ПИП оказывают и обострения ХОБЛ. Так, C.H. Loh et al. выявили, что у 47% пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, ПИП перед выпиской составил менее 60 л/мин [25]. G. Sharma et al. показали, что за день до выписки у 85 из 268 пациентов (32%), поступивших

● **Рисунок.** Устройство флоуметра для измерения пикового инспираторного потока In-check Dial G16®

● **Figure.** Design of In-check Dial G16® peak inspiratory flow meter



¹ Updating In-check DIAL 2016. Available at: https://alliancetechnical.com/wp-content/uploads/2021/12/G16_Dial_info.pdf.

в больницу с обострением ХОБЛ, был выявлен субоптимальный уровень ПИП [24].

Ключевое значение для реальной клинической практики имеет выявление факторов риска субоптимального потока у пациентов с ХОБЛ, особенно учитывая отсутствие у многих клиницистов портативного флоуметра для измерения ПИП. Рассмотрим основные предикторы субоптимального ПИП у пациентов с ХОБЛ, известные на сегодняшний день.

1. Возраст. Во многих исследованиях подтверждается обратная связь между возрастом и уровнем ПИП, т. е. увеличение возраста ассоциируется с уменьшением ПИП [15, 23–25, 27–34].
2. Пол. Многие исследования подтверждают, что у лиц женского пола уровень ПИП ниже [23, 24, 28, 31, 34–38]. Возможным объяснением служит то, что у женщин показатели функции легких, включая давление во рту при вдохе, ниже, чем у мужчин [39].
3. Рост и масса тела. Некоторые работы выявили прямую связь между показателем роста и ПИП, т. е. чем ниже рост, тем ниже ПИП [15, 23, 28, 31, 33, 35, 36, 38]. Отдельные исследователи выявили также связь между индексом массы тела с ПИП [28, 40], хотя во многих других работах такая взаимосвязь не подтвердилась [15, 23, 25, 31–33, 35–37, 41].
4. Сопутствующие заболевания. Ряд исследований свидетельствуют о влиянии некоторых коморбидных заболеваний (бронхиальная астма, анемия, пневмония, ишемическая болезнь сердца) на показатель ПИП у пациентов с ХОБЛ [27, 31].
5. Функциональные показатели. Наиболее часто в опубликованных работах приводились данные о взаимосвязи ПИП и объемом форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), согласно которым у пациентов с более тяжелой степенью бронхиальной обструкции показатели ПИП были достоверно ниже [24, 28, 29, 31–33, 37, 42]. Например, H.S. Harb et al. показали, что пациенты с ХОБЛ с субоптимальным ПИП отличались значительно более низкими показателями ОФВ₁ (1,15 против 1,34 л; $p = 0,006$), пиковой скорости выдоха (1,65 против 1,87 л/сек; $p = 0,036$), МОС₂₅ (1,21 против 1,47 л/сек, $p = 0,007$), МОС₅₀ (0,70 против 0,92 л/сек, $p = 0,001$), МОС₇₅ (0,40 против 0,49 л/сек, $p = 0,040$), МОС_{25–75} (0,66 против 0,85 л/сек, $p = 0,009$) по сравнению с пациентами с ПИП более 60 л/мин [36].

Многие исследования выявили связь между гиперинфляцией легких, формированием воздушных ловушек и ПИП. Так, показано, что по мере снижения емкости вдоха (Евд) снижается и ПИП [43, 44], а увеличение остаточного объема (ООЛ) по отношению общей емкости легких (ОЕЛ) также ассоциируется со снижением ПИП [43]. Ряд исследователей продемонстрировали связь между показателями жизненной емкости легких (ЖЕЛ) [44], ОЕЛ и ПИП [43, 45]. Данных относительно взаимосвязи форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) и ПИП опубликовано немного, однако большинство публикаций свидетельствуют об обратной корреляции между ФЖЕЛ и ПИП [15, 29, 43]. D. Prime et al. продемонстрировали обратную взаимосвязь между ПИП и диффузионной способностью легких (DLco) [45].

Однако данные относительно взаимосвязи ПИП и показателей функции дыхания часто носят противоречивый характер. Так, W. Janssens et al. обнаружили взаимосвязь показателя ПИП с возрастом ($r = -0,50$), ФЖЕЛ ($r = 0,46$), максимальным давлением на вдохе ($r = 0,42$) и максимальным давлением на выдохе ($r = 0,50$). Однако при этом не подтвердили наличие связи между значением ПИП и ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁ [15]. В то же время A.G. Duarte et al. показали, что пациенты с ХОБЛ с субоптимальным значением ПИП характеризуются более низкими показателями ОФВ₁ ($49,5 \pm 20,7$ против $55,3 \pm 19,0\%$; $p < 0,01$); ОЕЛ ($95,5 \pm 14,7$ против $97,8 \pm 15,6\%$; $p < 0,01$); IC ($70,7 \pm 19,8$ против $83,2 \pm 21,5\%$; $p < 0,01$) и более высоким уровнем ООЛ/ОЕЛ ($52,4 \pm 11,6$ против $46,7 \pm 10,9\%$; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с оптимальными значениями ПИП [43]. А в работе C.H. Loh et al. среди функциональных показателей с ПИП коррелировала только Евд, % от долж. ($r = 0,21$; 95% ДИ 0,01–0,40; $P = 0,042$), связи с ФЖЕЛ и ОФВ₁ выявлено не было [25]. Такие противоречия в отношении взаимосвязи ПИП и основных параметров спирометрии, включая ОФВ₁, могут отражать тот факт, что, помимо бронхиальной обструкции, на данный показатель влияние также оказывают и другие патогенетические факторы: слабость дыхательных мышц, наличие воздушных ловушек, легочной гиперинфляции [35].

Используя множественный регрессионный анализ, D.A. Mahler et al. обнаружили, что возраст, пол, рост ($p < 0,001$; 95% ДИ 3,6–9,6), ФЖЕЛ, % долж. ($p < 0,001$; 95% ДИ 5,3–16,2) и Евд, % долж. ($p = 0,007$; 95% ДИ 2,3–14,4), были независимыми предикторами субоптимального ПИП у пациентов с ХОБЛ [23]. C. Represas-Represas et al. подтвердили в качестве предикторов субоптимального ПИП такие факторы, как возраст (ОШ 1,072; 95% ДИ 1,019–1,128; $p = 0,007$) и ФЖЕЛ, л (ОШ 0,961; 95% ДИ 0,933–0,989; $p = 0,006$) [32]. А работа H.S. Harb et al. показала, что единственным значимым предиктором субоптимального ПИП был пол пациентов (ОШ 0,278; $p = 0,006$), в то время как другие общие показатели (возраст, рост, масса тела, индекс массы тела) и функциональные параметры не показали своей значимости [36].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПИКОВОГО ИНСПИРАТОРНОГО ПОТОКА

Результаты многих исследований свидетельствуют о взаимосвязи ПИП с тяжестью заболевания и интенсивностью симптомов при ХОБЛ [14, 17, 30, 34, 36, 38, 45–47]. У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ значения ПИП были достоверно выше, чем у пациентов с очень тяжелой ХОБЛ [35]. У пациентов с субоптимальным ПИП среднее число обострений за год было достоверно выше, чем у пациентов с оптимальным ПИП ($1,56 \pm 1,3$ против $1,06 \pm 1,3$; $p = 0,06$) [32]. Отдельные авторы подтвердили взаимосвязь между клиническими симптомами ХОБЛ, оцениваемыми по шкале САТ (COPD Assessment Test™), и уровнем ПИП [25, 36].

В исследовании С.Н. Loh et al. показано, что что пациенты с субоптимальным ПИП отличались более высокой оценкой по опроснику САТ ($29,1 \pm 5,9$ против $25,3 \pm 8,7$; $P = 0,0073$), частоте госпитализаций из-за ХОБЛ в течение 90 дней ($28,1$ против $13,6\%$; $P = 0,048$), а также меньшим средним числом дней до обострения ХОБЛ ($63,5$ ($21,0-89,8$) против 144 ($66,0-218,0$); $p = 0,002$) и до повторной госпитализации ($65,5$ ($24,3-107,3$) против 101 ($54,5-205,5$), $p = 0,009$). Кроме того, показано, что пациенты с ХОБЛ с субоптимальным ПИП, получавшие терапию через ДПИ, характеризовались более частыми обострениями, чем пациенты, использовавшие в качестве устройства доставки небулайзер [25].

D.A. Mahler et al. продемонстрировали, что у пациентов с ХОБЛ с ПИП менее 60 л/мин ингаляция бронходилататора через небулайзер была достоверно более эффективной, чем через ДПИ: увеличение ФЖЕЛ (+14% против +8%; $p = 0,02$) и Евд (+13% против +8%; $p = 0,05$) [23]. Другая работа также подтвердила большую эффективность бронходилататора при использовании через небулайзер по сравнению с ДПИ среди пациентов с ХОБЛ и субоптимальным ПИП, особенно при тяжелом течении заболевания [48].

С.Н. Loh et al. рекомендуют измерять ПИП как у амбулаторных пациентов, так и у пациентов, находящихся в стационаре, для того, чтобы оценить необходимость смены ДПИ на другие ингаляционные устройства

и повысить эффективность ингаляционной терапии [25]. Важно отметить, что обучение пациентов правильной технике ингаляций ассоциируется с увеличением ПИП [14, 17, 49–51]. Положительное влияние на уровень ПИП оказывают и методы физической реабилитации, тренировки инспираторных дыхательных мышц [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подбор устройства доставки для ингаляционной терапии требует оценки когнитивных функций пациента, тяжести заболевания, частоты обострений, коморбидных заболеваний, ловкости рук, силы кистей, ряда социально-экономических факторов [53]. При этом в случае использования ДПИ одним из условий эффективности проводимой терапии являются оптимальные значения ПИП пациента. В связи с этим крайне важно выявлять предикторы субоптимальных значений ПИП. В группе риска по недостаточному для эффективного использования ДПИ значению ПИП находятся пациенты с тяжелым течением и (или) обострением ХОБЛ, с эмфизематозным типом, легочной гиперинфляцией, старшего возраста, женского пола, с низким ростом, ожирением, а также отягощенным коморбидным фоном. 

Поступила / Received 25.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.10.2023

Принята в печать / Accepted 15.10.2023

Список литературы / References

- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011;377(9770):1032–1045. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60926-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60926-9).
- Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601794. <https://doi.org/10.1183/15326003.01794-2016>.
- Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract*. 2012;66(3):309–317. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02832.x>.
- Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C, Yeh K, Navaie M. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose Inhalers Among Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(3):267–280. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.3.2018.0168>.
- Kocks J, Bosnic-Anticevich S, van Cooten J, Correia de Sousa J, Cvetkovski B, Dekhuijzen R et al. Identifying critical inhalation technique errors in Dry Powder Inhaler use in patients with COPD based on the association with health status and exacerbations: findings from the multi-country cross-sectional observational PIFotal study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):302. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02566-6>.
- Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166410>.
- Dal Negro RW. Dry powder inhalers and the right things to remember: a concept review. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):13. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0012-5>.
- Dhand R. Inhaled Drug Therapy 2016: The Year in Review. *Respir Care*. 2017;62(7):978–996. <https://doi.org/10.4187/respcare.05624>.
- Pauwels R, Newman S, Borgström L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2127–2138. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10092127>.
- Lavorini F, Pistolesi M, Usmani OS. Erratum to: Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:19. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0100-9>.
- Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – implications for in vitro testing. *J Aerosol Med*. 1993;6(2):99–110. <https://doi.org/10.1089/jam.1993.6.99>.
- Ganderton D. General factors influencing drug delivery to the lung. *Respir Med*. 1997;91(Suppl. A):13–16. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(97\)90099-8](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(97)90099-8).
- Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care*. 2005;50(10):1304–1312. Available at: <https://rc.rcjournal.com/content/50/10/1304.short>.
- Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med*. 2007;101(11):2395–2401. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.06.008>.
- Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E, De Langhe E, Philips T, Troosters T, Decramer M. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J*. 2008;31(1):78–83. <https://doi.org/10.1183/09031936.00024807>.
- Payne N, Beard S, Brucklebank D, Ram F, Wright J, Taylor R. *Clinical and Cost Effectiveness of Inhaler Devices for Children with Chronic Asthma*. The National Institute for Clinical Excellence; 2000. 49 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta10/documents/hta-report-for-inhalers-for-under-5s-with-asthma2>.
- Broeders ME, Molema J, Vermue NA, Folgering HT. In Check Dial: accuracy for Diskus and Turbuhaler. *Int J Pharm*. 2003;252(1-2):275–280. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00650-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00650-6).
- Chrystyn H. Is inhalation rate important for a dry powder inhaler? Using the In-Check Dial to identify these rates. *Respir Med*. 2003;97(2):181–187. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1351>.
- Tarsin W, Assi KH, Chrystyn H. In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and eformoterol in a dry powder inhaler. *J Aerosol Med*. 2004;17(1):25–32. <https://doi.org/10.1089/089426804322994433>.
- Borgström L, Bondesson E, Morén F, Trofast E, Newman SP. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J*. 1994;7(1):69–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07010069>.
- Hill LS, Slater AL. A comparison of the performance of two modern multi-dose dry powder asthma inhalers. *Respir Med*. 1998;92(1):105–110. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90040-3](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90040-3).

22. Sanders MJ. Guiding Inspiratory Flow: Development of the In-Check DIAL G16, a Tool for Improving Inhaler Technique. *Pulm Med*. 2017;1495867. <https://doi.org/10.1155/2017/1495867>.
23. Mahler DA, Waterman LA, Gifford AH. Prevalence and COPD phenotype for a suboptimal peak inspiratory flow rate against the simulated resistance of the Diskus® dry powder inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2013;26(3):174–179. <https://doi.org/10.1089/jamp.2012.0987>.
24. Sharma G, Mahler DA, Mayorga VM, Deering KL, Harshaw O, Ganapathy V. Prevalence of Low Peak Inspiratory Flow Rate at Discharge in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;4(3):217–224. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.4.3.2017.0183>.
25. Loh CH, Peters SP, Lovings TM, Ohar JA. Suboptimal Inspiratory Flow Rates Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Readmissions. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(8):1305–1311. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-903OC>.
26. Mahler DA, Niu X, Deering KL, Dembek C. Prospective Evaluation of Exacerbations Associated with Suboptimal Peak Inspiratory Flow Among Stable Outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:559–568. <https://doi.org/10.2147/COPD.S353441>.
27. Samarghandi A, Ioachimescu OC, Qayyum R. Association between peak inspiratory flow rate and hand grip muscle strength in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227737>.
28. Malmberg LP, Ryttilä P, Happonen P, Haaheta T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:257–262. <https://doi.org/10.2147/copd.s11474>.
29. Chen SY, Huang CK, Peng HC, Yu CJ, Chien JY. Inappropriate Peak Inspiratory Flow Rate with Dry Powder Inhaler in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):7271. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64235-6>.
30. Jarvis S, Ind PW, Shiner RJ. Inhaled therapy in elderly COPD patients; time for re-evaluation? *Age Ageing*. 2007;36(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/af1174>.
31. Davidson HE, Radlowski P, Han L, Shireman TI, Dembek C, Niu X, Gravenstein S. Clinical Characterization of Nursing Facility Residents With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sr Care Pharm*. 2021;36(5):248–257. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2021.248>.
32. Represas-Represas C, Aballe-Santos L, Fernández-García A, Priegue-Carrera A, López-Campos JL, González-Montaño A et al. Evaluation of Suboptimal Peak Inspiratory Flow in Patients with Stable COPD. *J Clin Med*. 2020;9(12):3949. <https://doi.org/10.3390/jcm9123949>.
33. Malmberg LP, Pelkonen AS, Vartiainen V, Vahteristo M, Lähelmä S, Jögi R. Patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can generate sufficient inspiratory flows via Easyhaler® dry powder inhaler: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2021;13(2):621–631. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2112>.
34. Altman P, Wehbe L, Dederichs J, Guerin T, Ament B, Moronta MC et al. Comparison of peak inspiratory flow rate via the Breezhaler®, Ellipta® and HandiHaler® dry powder inhalers in patients with moderate to very severe COPD: a randomized cross-over trial. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0662-0>.
35. Ghosh S, Pleasants RA, Ohar JA, Donohue JF, Drummond MB. Prevalence and factors associated with suboptimal peak inspiratory flow rates in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:585–595. <https://doi.org/10.2147/COPD.S195438>.
36. Harb HS, Laz NI, Rabea H, Abdelrahim MEA. Prevalence and predictors of suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients. *Eur J Pharm Sci*. 2020;147:105298. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105298>.
37. Farkas Á, Szipócs A, Horváth A, Horváth I, Gálffy G, Varga J et al. Establishment of relationships between native and inhalation device specific spirometric parameters as a step towards patient tailored inhalation device selection. *Respir Med*. 2019;154:133–140. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.06.021>.
38. Weiner P, Weiner M. Inspiratory muscle training may increase peak inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2006;73(2):151–156. <https://doi.org/10.1159/000088095>.
39. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2):430–438. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.8306041>.
40. Chua JR, Albay AB Jr, Tee ML. Body Composition of Filipino Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Relation to Their Lung Function, Exercise Capacity and Quality of Life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2759–2765. <https://doi.org/10.2147/COPD.S222809>.
41. Papaioannou AI, Herodotou Y, Tomos I, Apollonatos V, Vrykokou G, Papanthanasou E et al. Ability of using different dry powder inhalers during COPD exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:211–216. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.12.007>.
42. Tsiligianni I, Kocks JWH. Daytime symptoms of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020;30(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41533-020-0163-5>.
43. Duarte AG, Tung L, Zhang W, Hsu ES, Kuo YF, Sharma G. Spirometry Measurement of Peak Inspiratory Flow Identifies Suboptimal Use of Dry Powder Inhalers in Ambulatory Patients with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(3):246–255. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.3.2018.0163>.
44. Terzano C, Oriolo F. Lung characteristics in elderly males and females patients with COPD: differences and optimal use of dry powder inhalers (DPIs). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(11):2708–2716. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/12891>.
45. Prime D, de Backer W, Hamilton M, Cahn A, Preece A, Kelleher D et al. Effect of Disease Severity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Inhaler-Specific Inhalation Profiles Through the ELLIPTA® Dry Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(6):486–497. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1224>.
46. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, Macht S, Greguletz R, Falques M et al. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med*. 2009;103(12):1832–1837. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.07.006>.
47. Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, Serby CW, Hochrainer D, Witek TJ Jr. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *J Aerosol Med*. 2001;14(3):309–315. <https://doi.org/10.1089/089426801316970268>.
48. Mahler DA, Ohar JA, Barnes CN, Moran EJ, Pendyala S, Crater GD. Nebulized Versus Dry Powder Long-Acting Muscarinic Antagonist Bronchodilators in Patients With COPD and Suboptimal Peak Inspiratory Flow Rate. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(4):321–331. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.4.2019.0137>.
49. Azouz W, Chetcuti P, Hosker H, Saralaya D, Chrystyn H. Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, cross-over study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:47. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0043-x>.
50. Canonica GW, Arp J, Keegstra JR, Chrystyn H. Spiromax, a New Dry Powder Inhaler: Dose Consistency under Simulated Real-World Conditions. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(5):309–319. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1216>.
51. Nsour WM, Alldred A, Corrado J, Chrystyn H. Measurement of peak inhalation rates with an in-check meter to identify an elderly patient's ability to use a turbuhaler. *Respir Med*. 2001;95(12):965–968. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1190>.
52. Tout R, Tayara L, Halimi M. The effects of respiratory muscle training on improvement of the internal and external thoraco-pulmonary respiratory mechanism in COPD patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013;56(3):193–211. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.01.008>.
53. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Н.Е. Обухова, К.А. Брынза, А.И. Авдеева, Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова

Написание текста – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Н.Е. Обухова, К.А. Брынза, А.И. Авдеева

Сбор и обработка материала – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Н.Е. Обухова, К.А. Брынза, А.И. Авдеева, Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова

Обзор литературы – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Н.Е. Обухова, К.А. Брынза, А.И. Авдеева, Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова

Перевод на английский язык – Б.Б. Лавгинова

Анализ материала – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Н.Е. Обухова, К.А. Брынза, А.И. Авдеева, Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова

Редактирование – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Н.Е. Обухова, К.А. Брынза, А.И. Авдеева, Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Nataly E. Obukhova, Karina A. Brynza, Alexandra I. Avdeeva, Galia S. Nuralieva, Galina V. Nekludova**

Text development – **Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Nataly E. Obukhova, Karina A. Brynza, Alexandra I. Avdeeva**

Collection and processing of material – **Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Nataly E. Obukhova, Karina A. Brynza, Alexandra I. Avdeeva, Galia S. Nuralieva, Galina V. Nekludova**

Literature review – **Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Nataly E. Obukhova, Karina A. Brynza, Alexandra I. Avdeeva, Galia S. Nuralieva, Galina V. Nekludova**

Translation into English – **Baina B. Lavginova**

Material analysis – **Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Nataly E. Obukhova, Karina A. Brynza, Alexandra I. Avdeeva, Galia S. Nuralieva, Galina V. Nekludova**

Editing – **Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Nataly E. Obukhova, Karina A. Brynza, Alexandra I. Avdeeva, Galia S. Nuralieva, Galina V. Nekludova**

Approval of the final version of the article – **Sergey N. Avdeev**

Информация об авторах:

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Лавгинова Баина Баатровна, клинический ординатор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>; bapus15@yandex.ru

Обухова Наталья Евгеньевна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0001-6012-4107>; n.obukhova2012@yandex.ru

Брынза Карина Александровна, клинический ординатор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0007-3942-8388>; k_kosobokova@mail.ru

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Неклудова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Авдеева Александра Игоревна, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3656-5698>; avdeeva.alexandraa@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); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovatora St., Moscow, 119048, Russia; Clinical Laboratory Researcher, Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova, Clinical Resident of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovatora St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>; bapus15@yandex.ru

Nataly E. Obukhova, Student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovatora St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6012-4107>; n.obukhova2012@yandex.ru

Karina A. Brynza, Clinical Resident of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovatora St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-3942-8388>; k_kosobokova@mail.ru

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovatora St., Moscow, 119048, Russia; Researcher of the Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovatora St., Moscow, 119048, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Alexandra I. Avdeeva, Clinical Resident, Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3656-5698>; avdeeva.alexandraa@yandex.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovatora St., Moscow, 119048, Russia; Head of Clinical Department, Research Institute for Pulmonology; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Бедаквилин в послеоперационном периоде комплексной терапии туберкулеза

М.Н. Кондакова , <https://orcid.org/0000-0003-0542-5377>, marina.n.kondakova@gmail.com

Р.Г. Ковалева, <https://orcid.org/0000-0001-6112-737X>, achr2012@yandex.ru

К.Г. Тярсова, <https://orcid.org/0000-0001-9134-8480>, tkg30@yandex.ru

А.В. Елькин, <https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>, aleksei.elkin@szgmu.ru

С.М. Хорькова, <https://orcid.org/0000-0003-4387-4296>, Sophegreen2012@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Опыт отечественной фтизиатрии, использующей бедаквилин уже более 10 лет, свидетельствует об эффективности и безопасности препарата для лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. На современном этапе наиболее актуальной становится оценка эффективности и безопасности бедаквилена в составе послеоперационного этапа химиотерапии, в том числе среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулеза.

Цель. Оценить результаты применения бедаквилена на послеоперационном этапе комплексной терапии туберкулеза.

Материалы и методы. Приводятся результаты ретроспективного исследования медицинской документации 57 пациентов. Критериями включения были проведенная по поводу туберкулеза операция и наличие бедаквилена в составе послеоперационного режима химиотерапии. В качестве критерия эффективности оценивалась частота прогрессирования туберкулеза через 1 мес. после операции, в качестве критерия безопасности препарата – частота удлинения интервала QTc с клиническими проявлениями, частота и характер гепатотоксических реакций.

Результаты. У абсолютного большинства пациентов – 54 (94,7%) послеоперационный период, во время которого применялся бедаквилин, протекал без осложнений. Случаи прогрессирования туберкулеза наблюдались только у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Нежелательные побочные явления при применении бедаквилин-содержащего режима отмечены у 9 (15,8%) пациентов, у абсолютного большинства прием препарата после медикаментозной коррекции возобновлен в полном объеме. Средний срок назначения бедаквилена составил 282 ± 5 доз.

Заключение. Применение бедаквилена в послеоперационном периоде повышает эффективность комплексной терапии и предупреждает прогрессирование туберкулеза и, по данным авторов, следует расценивать как безопасное. Назначение бедаквилена у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулеза также способствует достижению положительного результата проводимой терапии. Повторные курсы бедаквилена после хирургического вмешательства, в том числе у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулеза, предупреждают прогрессирование туберкулеза в послеоперационном периоде. Переносимость бедаквилин-содержащего режима у этой категории пациентов, в том числе длительных курсов более 24 нед., расценена как вполне удовлетворительная.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, эффективность химиотерапии, безопасность химиотерапии, новые противотуберкулезные препараты, бедаквилин

Для цитирования: Кондакова МН, Ковалева РГ, Тярсова КГ, Елькин АВ, Хорькова СМ. Бедаквилин в послеоперационном периоде комплексной терапии туберкулеза. *Медицинский совет.* 2023;17(20):91–98. <https://doi.org/10.21518/ms2023-377>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bedaquiline in the postoperative period of complex therapy of tuberculosis

Marina N. Kondakova , <https://orcid.org/0000-0003-0542-5377>, marina.n.kondakova@gmail.com

Raisa G. Kovaleva, <https://orcid.org/0000-0001-6112-737X>, achr2012@yandex.ru

Klara G. Tyarsova, <https://orcid.org/0000-0001-9134-8480>, tkg30@yandex.ru

Alexey V. Elkin, <https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>, aleksei.elkin@szgmu.ru

Sofia M. Khorkova, <https://orcid.org/0000-0003-4387-4296>, Sophegreen2012@yandex.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. The experience of domestic phthisiatry, which has been using bedaquiline for more than 10 years, testifies to the efficacy and safety of the drug for the treatment of drug-resistant forms of tuberculosis. At the present stage, the evaluation of the effect and safety of bedaquiline in the postoperative stage of chemotherapy, including patients with HIV/tuberculosis co-infection, becomes the most relevant.

Aim. To evaluate the results of bedaquiline application in the postoperative stage of complex tuberculosis therapy.

Materials and methods. Results of a retrospective study of medical records of 57 patients. The inclusion criterion was the surgery performed for tuberculosis and the presence of bedaquiline in the postoperative chemotherapy regimen. Frequency of tuberculosis progression 1 month after surgery was evaluated as an efficacy criterion. The frequency of QTc interval prolongation with clinical manifestations, frequency and nature of hepatotoxic reactions were evaluated as the drug safety criterion.

Results. In the absolute majority of patients – 54 (94.7%) postoperative period, during which bedaquiline was used, proceeded without complications. Cases of tuberculosis progression were observed only in patients with severe concomitant diseases. Undesirable side effects on bedaquiline were observed in 9 (15.8%) patients, the absolute majority of patients resumed taking the drug in full after drug correction. The average duration of bedaquiline prescription was 282 ± 5 doses.

Conclusions. The use of bedaquiline in the postoperative period increases the effectiveness of complex therapy and prevents progression of tuberculosis and according to our data should be regarded as safe. Administration of bedaquiline in patients with HIV/tuberculosis co-infection also contributes to the positive result of the therapy. Repeated courses of bedaquiline after surgical intervention, including in patients with HIV/tuberculosis co-infection, prevent progression of tuberculosis in the postoperative period. The tolerability of the bedaquiline-containing regimen in this category of patients, including long courses of more than 24 weeks, was assessed as quite satisfactory.

Keywords: pulmonary tuberculosis, drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, efficacy of chemotherapy, safety of chemotherapy, new antituberculosis drugs, bedaquiline

For citation: Kondakova MN, Kovaleva RG, Tyarasova KG, Elkin AV, Khorkova SM. Bedaquiline in the postoperative period of complex therapy of tuberculosis. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(20):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-377>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Опыт применения бедаквилина (Bedaquiline) в отечественной практической фтизиатрии насчитывает уже 10 лет. Впервые российские фтизиатры познакомились с этим препаратом в 2013 г., когда Всемирная организация здравоохранения пошла на беспрецедентный шаг, выпустив временные рекомендации по использованию бедаквилина, основываясь лишь на результатах IIb фазы клинических испытаний. На тот момент это был первый новый препарат для лечения туберкулеза (ТБ) за последние 40 лет. Необходимость применения новых препаратов обусловливалась все более выраженной экспансией лекарственно устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), вызывающих развитие ТБ со множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя. Однако сомнения вызывали возможные серьезные нежелательные кардиотоксические реакции бедаквилина. В дальнейшем клинические результаты, отраженные в многочисленных публикациях, позволили снять первоначальную настороженность по отношению к бедаквилину, доказав его высокую эффективность и безопасность для пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ [1–4].

В ряде работ убедительно доказано, что кардиотоксичность не является значимым нежелательным явлением при назначении бедаквилина [5], а удлинение интервала QTc носит обратимый характер и не требует дополнительных лечебных мероприятий [6]. Возможность его применения более рекомендованных 6 мес., т. е. два и более курса, весьма актуальна для пациентов с хроническими формами ТБ [7]. Препарат хорошо себя зарекомендовал и при лечении пациентов с различными коморбидными состояниями, в том числе ВИЧ/ТБ [8–11]. В настоящее время имеются публикации, подтверждающие безопасность и эффективность бедаквилина, в том числе у детей и подростков [12–14].

Важно отметить, что бедаквилину отводится важная роль в новых коротких режимах химиотерапии (ХТ).

Предстоящая смена тактики лечения МЛУ/ШЛУ ТБ в Российской Федерации в ближайшей перспективе реализуется в следующих направлениях:

- 1) короткие курсы продолжительностью 6 и 9 мес., которые снижают частоту серьезных нежелательных явлений и уменьшают финансовую нагрузку на здравоохранение;
- 2) применение только пероральных методов введения противотуберкулезных препаратов;
- 3) назначение комбинации только из новых высокоэффективных препаратов, базовым из которых является бедаквилин.

Оценки экономической эффективности бедаквилин-содержащих режимов разной длительности выявили существенное снижение затрат на лечение по сравнению с другими схемами ХТ, а также короткими курсами, но с включением инъекционных препаратов [15–17].

Однако современные экспериментальные исследования выявили повышение минимальной ингибирующей концентрации бедаквилина на фоне назначения препарата, что свидетельствует о развитии к нему ЛУ МБТ [18]. Полученные результаты подтверждают необходимость использования бедаквилина в комбинации с другими эффективными этиотропными препаратами.

Возможность использования бедаквилина в составе костного цемента также делает этот препарат перспективным для лечения внелегочных форм ТБ, таких как ТБ-артрит [19].

На сегодняшний день препарат включен в клинические рекомендации Минздрава России «ТБ у взрослых» и является основой режимов ХТ МЛУ / пре-ШЛУ / ШЛУ ТБ. Согласно инструкции препарат назначается сроком 24 нед., однако по решению врачебной комиссии медицинской организации по жизненным показаниям прием препарата может быть продлен при условии информированного согласия пациента. Что касается выбора препарата из группы фторхинолонов, то бедаквилин безопаснее применять совместно с левофлоксацином. Если необходимо сочетать бедаквилин с моксифлоксацином, то очень важен регулярный мониторинг кардиотоксичности.

Применение бедаквилина в составе режима ШЛУ ТБ целесообразно только при верифицированной лекарственной чувствительности МБТ [20, 21].

Ценность современных противотуберкулезных препаратов обусловлена не только их противотуберкулезной активностью в отношении МБТ МЛУ, но и особым влиянием на организм человека-хозяина. В последнее время в вопросах лечения ТБ большое внимание уделяется использованию терапии, направленной на хозяина, – стратегия терапии хозяина, целью которой является усиление иммунных механизмов противоинфекционного ответа макроорганизма путем назначения лекарств или соединений с дополнительными антибиотическими свойствами или даже без них. О существовании подобных механизмов было известно еще в начале XX в. В частности, немецкий микробиолог, ученик Коха и нобелевский лауреат Пауль Эрлих установил парадоксальный результат. Парадокс Пауля Эрлиха состоял в том, что в экспериментальных условиях для достижения бактерицидного эффекта доза препарата должна быть в 4 раза выше, чем в организме хозяина. Таким образом, сделан вывод, что в организме хозяина на инфекцию влияют еще некие дополнительные факторы, которые активируются под влиянием назначаемого препарата. Эти факторы находят подтверждение и на примере современных лекарственных средств, в том числе в отношении бедаквилина.

Стратегия «терапия хозяина» также упоминает бедаквилин. Уже известны весьма интересные свойства бедаквилина [22]. Его влияние на макроорганизм очень многообразно. Экспериментально установлено, что при заражении человеческих макрофагов бедаквилин-устойчивым штаммом МБТ внутриклеточное уничтожение микобактерий все-таки происходит вопреки мутациям, определяющим ЛУ к бедаквилину [22].

Таким образом, выявленная модуляция антимикробной функции хозяина под воздействием бедаквилина подтверждает известную научную гипотезу, свидетельствующую о том, что эффекты препаратов, наблюдаемые *in vitro*, не всегда совпадают с результатами *in vivo*.

В данной работе мы проанализировали результаты использования бедаквилина у пациентов, прооперированных по поводу ТБ.

Цель исследования – оценить результаты применения бедаквилина на послеоперационном этапе комплексной терапии ТБ.

Задачи:

- 1) изучить эффективность и безопасность бедаквилина в послеоперационном периоде у пациентов с различными клиническими формами ТБ органов дыхания;
- 2) провести сравнительный анализ результатов применения бедаквилина на послеоперационном этапе у больных ТБ легких и с коинфекцией ВИЧ/ТБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены результаты ретроспективного исследования медицинской документации 57 пациентов, находившихся на лечении в Городской туберкулезной больнице Санкт-Петербурга в 2020–2023 гг.

Критериями включения в исследование являлись проведенная по поводу ТБ операция и наличие бедаквилина в составе послеоперационного режима ХТ. Бедаквилин назначался больным ТБ с подтвержденной МЛУ и пре-ШЛУ МБТ, применялся по 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед., далее (с 3-й по 24-ю неделю) – по 200 мг 3 раза в неделю (перерывы 48 ч и более между приемами). Длительность курса терапии определялась врачебной комиссией по клинико-рентгенологическим показаниям и при наличии информированного согласия пациента.

В качестве **критерия эффективности** оценивалась частота прогрессирования ТБ по клинико-лабораторным и рентгенологическим данным через 1 мес. после операции, в качестве **критерия безопасности** препарата – частота удлинения интервала QTc с клиническими проявлениями, частота и характер гепатотоксических реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании преобладали мужчины – 39 (68,4%) человек наиболее трудоспособного возраста (от 36 до 45 лет) – 56,5%.

Сопутствующие заболевания диагностированы у 19 (33,5%) пациентов. Низкая частота (что не характерно для ТБ у взрослых) объясняется особенностью данного исследования: более тяжелые сопутствующие заболевания служили противопоказанием для операции. Среди сочетанных заболеваний состояние полиморбидности выявлено у 15 пациентов, в том числе: ТБ/ВИЧ – 9 пациентов, ТБ/сахарный диабет – 3, ТБ/микобактериоз – 1, ТБ / рак легкого – 2. Состояние полиморбидности, которое характеризуется наличием нескольких синхронно протекающих у одного человека заболеваний в различных фазах и стадиях своего развития, определяло необходимость одновременного лечения двух и более патологий с учетом лекарственных взаимодействий препаратов. Еще у 3 пациентов отмечено состояние мультиморбидности (сочетание нескольких хронических заболеваний, в частности – ТБ/заболеваний желудочно-кишечного тракта), что также вносило элемент неопределенности относительно безопасности и эффективности проводимой терапии. При сочетании ТБ и эпилепсии у 1 пациента также учитывались лекарственные взаимодействия различных групп препаратов.

Показаниями для операции в большинстве случаев (35 (61,4%)) являлись хронические формы ТБ с длительным существованием деструктивных изменений, в том числе фиброзно-кавернозный ТБ – 18 чел., кавернозный ТБ – 8, диссеминированный ТБ с хроническим течением – 6. Туберкулема легких удалена оперативным путем у 20 пациентов с целью предотвращения прогрессирования процесса. В двух случаях операция проведена в связи с эмпиемой плевры, осложнившей течение ТБ.

В анамнезе у 50 пациентов перед операцией уже имелись предыдущие курсы противотуберкулезной терапии, однако обострение процесса на фоне основного курса лечения у 26 (45,6%) и рецидив после клинического излечения у 24 (42,1%) пациентов потребовали

использования хирургических методов лечения. Важно отметить, что только 8 (14,0%) чел. получали бедаквилин в составе комплексной терапии, исход которой потребовал оперативного вмешательства. Еще у 7 пациентов, преимущественно с наличием рентгенологических признаков туберкулемы, операция была проведена с лечебно-диагностической целью.

В структуре хирургических вмешательств преобладала ВАТС-сегментэктомия (атипичная резекция) – 28 (49,1%), проведенная по поводу туберкулем – у 20 пациентов, в том числе у 2 – двусторонняя. Такой же вид операций осуществлен еще 4 пациентам с диагнозом «диссеминированный ТБ легких, хроническое течение». Торакопластика проведена 15 (26,3%) пациентам, в большинстве случаев (86,7%) – по поводу фиброзно-кавернозного ТБ. Показания для лобэктомии выявлены у 8 (14,0%) пациентов с хроническими формами деструктивного ТБ. Пневмонэктомия понадобилась 4 пациентам, в том числе 3 – с диагнозом «фиброзно-кавернозный ТБ» и 1 – «цирротический ТБ легких». Плеврорезекция проведена 2 пациентам с диагнозом «эмпиема».

До операции бактериовыделение с МЛУ МБТ выявлено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР, Real-time) у 29 (50,9%) чел., у 9 (15,7%) – пре-ШЛУ, подтвердилось посевами до операции – у 32 (56,1%). В операционном материале методом ПЦР ЛУ подтверждена у всех пациентов, впервые выявлена МЛУ МБТ – в 15 (26,3%), пре-ШЛУ МБТ – в 4 (7,1%) новых случаях.

После морфологической верификации этиологии и ЛУ МБТ всем пациентам назначены режимы ХТ с включением бедаквилина. Длительные курсы бедаквилина (более 24 нед.) получил 21 (36,8%) пациент, в том числе 2 до операции было проведено 2 курса бедаквилина. В нашем исследовании максимально длительный срок приема бедаквилина у 1 пациента составил 453 дозы, в том числе 236 доз – после оперативного лечения. Средний срок назначения бедаквилина составил 282 ± 5 доз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность применения бедаквилина в послеоперационном периоде оценивалась по количеству случаев клинического и рентгенологического прогрессирования ТБ-инфекции через 1 мес. после операции. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. У абсолютного большинства пациентов – 54 (94,7%) эффективность терапии по клинико-рентгенологическим параметрам оценивалась как положительная. У 3 пациентов в нашем исследовании зарегистрировано прогрессирование ТБ в виде появления свежих очагов и инфильтратов в легочной ткани. Всем этим пациентам проводилась торакопластика. Все пациенты-мужчины, помимо хронического течения деструктивного ТБ, имели тяжелые сопутствующие заболевания: эпилепсию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) крайне тяжелого течения (GOLD 4), 1 перенес верифицированную новую коронавирусную инфекцию, 2 из них до операции назначался бедаквилин, однако эти курсы не были

полноценными по срокам приема препарата, 1 до операции бедаквилин не получал. В послеоперационном периоде всем 3 назначен бедаквилин-содержащий режим. На этапе 1-го месяца наблюдения препарат не вызвал серьезных нежелательных явлений, далее проведены полноценные курсы бедаквилина и достигнута стабилизация процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов с прогрессированием ТБ после хирургического вмешательства не было пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ.

Таким образом, эффективность бедаквилина в послеоперационном периоде достигает 94,7%. Случаи прогрессирования ТБ наблюдались только у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Можно также предположить, что отсутствие полноценных курсов бедаквилина до хирургического вмешательства в определенной степени способствует прогрессированию ТБ-инфекции после операции в виде появления новых очагов и инфильтратов в легочной ткани.

Безопасность и переносимость бедаквилина оценивалась по частоте и характеру нежелательных побочных явлений в послеоперационном периоде. Случаев летального исхода на фоне приема бедаквилина не зарегистрировано. Нежелательные побочные явления при назначении бедаквилин-содержащего режима отмечены только у 9 (15,8%) пациентов:

- удлинение интервала QT на электрокардиограмме – 8 (14,0%) пациентов;
- боли в суставах – 3 (5,7%);
- повышение активности трансаминаз – 3 (5,7%);
- головная боль, головокружение – 1 (1,8%).

В абсолютном большинстве случаев – у 8 (88,9%) пациентов после медикаментозной коррекции электролитов прием бедаквилина был возобновлен, и в дальнейшем удлинение интервала QT у них не отмечалось. Временная отмена всех препаратов, в том числе и бедаквилина, у 3 пациентов связана с повышением трансаминаз. Пациенты получали бедаквилин в сочетании с левофлоксацином, пиперазидом. Препараты отменялись на срок до 5–7 дней. В дальнейшем после проведения курсов дезинтоксикационной терапии показатели активности трансаминаз сохранялись в пределах нормы. Боли в суставах отмечались у пациентов, принимавших одновременно бедаквилин и пиперазид, головная боль – при сочетании бедаквилина и циклосерина. Таким образом, прямой причинно-следственной связи между приемом бедаквилина и развитием зарегистрированных нежелательных побочных явлений не установлено.

Полная отмена бедаквилина в связи с удлинением QT больше 430 мс потребовалась только 1 пациенту с тяжелой сопутствующей патологией – ХОБЛ тяжелого течения в фазе ремиссии и кардиомиопатией.

Длительные курсы бедаквилина (более 24 нед.) получил 21 (36,8%) пациент, в том числе 2 пациентам до операции было проведено 2 полноценных курса бедаквилина. В послеоперационном периоде им всем назначался бедаквилин. Среди пациентов, принимавших длительные курсы бедаквилина (более 24 нед.), серьезных нежелательных

явлений, которые бы требовали полного отказа от приема препарата, не зарегистрировано.

Таким образом, по нашим данным, применение бедаквилина в послеоперационном периоде следует расценивать как безопасное. Случаев летального исхода на фоне приема бедаквилина не отмечено. Переносимость препарата среди обсуждаемой категории пациентов хорошая. Нежелательные побочные явления при применении бедаквилин-содержащего режима отмечены у 9 (15,8%) пациентов, у абсолютного большинства из них прием препарата после медикаментозной коррекции был возобновлен в полном объеме, и только 1 пациенту потребовалась отмена препарата. Важно отметить, что побочные явления возникали у пациентов, которые одновременно с бедаквилином принимали фторхинолоны, пипразинамид, циклосерин, и поэтому возникновение таких симптомов, как повышение активности печеночных трансаминаз, артралгии и головные боли, могут быть спровоцированы приемом других противотуберкулезных препаратов.

Следующим этапом нашей работы стал сравнительный анализ эффективности, безопасности и переносимости бедаквилина в послеоперационном периоде у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ. В исследование включены 9 таких пациентов, среди них – 6 мужчин в возрасте от 36 до 45 лет. Наиболее часто в этой группе проводилась VATC-сегментэктомия (атипичная резекция) – 4 (44,5%), в том числе в связи с хроническим течением диссеминированного ТБ легких – 2 чел., по 1 случаю – туберкулемы и кавернозного ТБ легких. Торакопластика осуществлена 3 пациентам, в 2 случаях – по поводу хронического течения диссеминированного ТБ с наличием деструкции легочной ткани и в 1 – фиброзно-кавернозного ТБ. Лобэктомия явилась наиболее оптимальной методикой хирургического вмешательства у 2 пациентов – с туберкулемой и кавернозным ТБ легких. Пневмонэктомия в данной группе пациентов не проводилась. До оперативного вмешательства 7 (77,8%) пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ получали бедаквилин-содержащие режимы и продолжили прием препарата после операции. Общая длительность приема бедаквилина у них составила около 12 мес. Серьезных нежелательных явлений в этой группе не выявлено.

Среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ случаев прогрессирования через 1 мес. после операции не зарегистрировано. Этот факт мы предположительно объясняем применением бедаквилина до операции (77,8% случаев) и в послеоперационном периоде. В этой же группе не было случаев полной отмены препаратов.

Таким образом, применение бедаквилина в послеоперационном периоде у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ, по нашим данным, может быть расценено как эффективное и безопасное. Переносимость бедаквилина, в том числе длительных курсов (более 24 нед.), расценена как вполне удовлетворительная: проводилась только временная отмена препарата сроком на 5–7 дней. Постоянная отмена не потребовалась ни одному пациенту. Проведение бедаквилин-содержащих режимов до операции

способствовало более благоприятному течению послеоперационного периода.

В качестве примера удовлетворительной переносимости длительных курсов бедаквилина приводим следующее наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина, 58 лет, водитель на станции скорой помощи, поступил в Городскую туберкулезную больницу по направлению Районного противотуберкулезного диспансера с диагнозом «диссеминированный ТБ легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+)». Жалобы на слабость, похудание на 5 кг за год, кашель с мокротой желтого цвета, частое мочеиспускание. Из анамнеза известно, что ТБ ранее не болел. Тубконтакт не установлен, однако не исключается, учитывая место работы. Предшествующее флюорографическое обследование, со слов пациента, было около 1 года назад, кадр не найден. Стаж курения – 40 лет. В июле прошлого года отметил слабость, недомогание, похудение, появился сухой кашель, затем – влажный с большим количеством мокроты желтого цвета. За медицинской помощью не обращался в течение полугодия. Затем самостоятельно прошел мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки: выявлены изменения в верхних долях обоих легких. При дальнейшем обследовании в Районном противотуберкулезном диспансере обнаружены кислотоустойчивые микобактерии в мокроте. Пациент направлен в стационар.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Пациент астенического телосложения. Сознание ясное. Температура тела 37,8 °С. Кожа бледная, акроцианоз, повышенной влажности. Пальпируются подмышечные лимфатические узлы до 2 см в диаметре, не спаянные с кожей, по одному слева и справа. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 96 в 1 мин, акцент 2-го тона на легочной артерии. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. При перкуссии легких притупление над областью верхних долей с двух сторон. Дыхание ослабленное везикулярное над всей поверхностью легких. При покашливании выслушиваются влажные хрипы над зоной притупления. Живот несколько напряжен при глубокой пальпации. Печень перкуторно +2 см. Поколачивание по поясничной области чувствительно. Стул, со слов, регулярный, оформленный. Мочеиспускание значительно учащенное. Периферических отеков нет. Диаскинтест: папула 15 мм. В мокроте методом ПЦР выявлена ЛУ микобактерии к изониазиду и рифампицину. Результат МСКТ: преимущественно в С1, С2, С6 обоих легких участки очагово-сливной инфильтрации легочной ткани со множественными полостями распада с размерами до 47 × 35 мм, единичные кальцинаты в верхней доле левого легкого.

Пациенту начата противотуберкулезная терапия Lfx (левофлоксацин) 0,75 + Bq (бедаквилин) по схеме + Lzd (линезолид) 0,6 + Cs (циклосерин) 0,75 + Z (пиразинамид) 1,5. В полученном позже результате посева определена ЛУ возбудителя к изониазиду, рифампицину, стрептомицину,

этамбутолу. По поводу расстройств мочеиспускания пациенту выполнено гистологическое исследование биопсийного материала из предстательной железы и диагностирован рак – T2N0M0. Для снижения гормональной нагрузки, обусловленной онкопроцессом предстательной железы проведена билатеральная орхиэктомия.

К 6-му месяцу лечения ТБ отмечена умеренная положительная клинико-рентгенологическая динамика ТБ легких: улучшение общего состояния пациента со снижением симптомов интоксикации, облегчение кашлевого синдрома, в посевах мокроты – отсутствие роста культуры, частичное рассасывание специфических изменений, но сохранение полостей распада. После консультации торакального хирурга с учетом удовлетворительных функциональных показателей системы дыхания и кровообращения установлены показания для оперативного лечения ТБ-процесса. Выполнена операция: задне-верхняя 5-реберная экстраплевральная торакопластика слева. Послеоперационный период протекал без особенностей.

В соответствии с клиническими рекомендациями «ТБ у взрослых» интенсивная фаза 4-го режима противотуберкулезной терапии была возобновлена: Вq 0,2 + Lzd 0,6 + Lfx 0,75 + Pt 0,75 + Cs 0,75. Через 2 мес. выполнена клапанная бронхоблокация (КББ) левого верхнедолевого бронха (ЛВДБ). Пациент направлен на медико-социальную экспертизу, установлена II группа инвалидности.

Данные МСКТ органов грудной клетки через 1 год начала терапии (принято 360 доз противотуберкулезных препаратов): слева – состояние после задне-верхней 5-реберной торакопластики и КББ ЛВДБ. Ателектаз верхней доли левого легкого. В сравнении с МСКТ, выполненной 4 мес. назад, отмечено отграничение очагов и фокусов в обоих легких. В нижней доле правого легкого вновь стала проследиваться полость деструкции. На МСКТ, выполненной через 16 мес. терапии, документирована положительная динамика в сторону продолжения отграничения очагов в легких, разблокирование полости распада в С6 справа.

Таким образом, всего в интенсивную фазу лечения пациент получил 453 дозы противотуберкулезных препаратов в комбинации с бедаквилином, в том числе

236 доз (также с бедаквилином) – после оперативного лечения. Переведен на фазу продолжения терапии: Lzd 0,6 + Lfx 0,75 + Pt 0,75 + Cs 0,75. Следует отметить, что электро- и эхокардиографические изменения, связанные с возрастом, фоновая ущербность легочной ткани, связанная со стажем курения, сопутствующий онкопроцесс не стали препятствием для удовлетворительной переносимости продолжительного курса противотуберкулезных препаратов, в том числе бедаквилина (453 дозы). Этот клинический случай демонстрирует максимальную длительность приема бедаквилина в данном исследовании.

Диагноз заключительный: диссеминированный ТБ легких в фазе распада, МБТ (+); ЛУ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину (МЛУ); операция – задне-верхняя 5-реберная экстраплевральная торакопластика слева по поводу диссеминированного ТБ; КББ ЛВДБ; I группа диспансерного наблюдения; карцинома предстательной железы (T2NxMxG2); операция – билатеральная орхиэктомия; осложнения: дыхательная недостаточность II; легочно-сердечная недостаточность IIa.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение бедаквилина в послеоперационном периоде повышает эффективность комплексной терапии и предупреждает прогрессирование ТБ.

2. По нашим данным, назначение бедаквилина более 24 нед. является безопасным.

3. Назначение бедаквилина у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ также способствует достижению положительного результата проводимой терапии. Переносимость бедаквилин-содержащего режима у этой категории пациентов, в том числе длительных курсов (более 24 нед.), расценена как вполне удовлетворительная.

4. Повторные курсы бедаквилина после хирургического вмешательства, в том числе у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ, предупреждают прогрессирование ТБ в послеоперационном периоде.



Поступила / Received 18.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2023

Принята в печать / Accepted 13.10.2023

Список литературы / References

1. Борисов СЕ, Филиппов АВ, Иванова ДА, Иванушкина ТН, Литвинова НВ, Гармаш ЮЮ. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(5):28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
Borisov SE, Filippov AV, Ivanova DA, Ivanushkina TN, Litvinova NV, Garmash YuYu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Мышкова ЕП, Петренко ТИ, Колпакова ТА. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(5):35–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>.
Myshkova EP, Petrenko TI, Kolpakova TA. Comparative analysis of efficiency and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(5):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>.
3. Кондакова МН, Хабиров ВВ, Жемков ВФ, Шпаковская ЛР, Дайновец АВ, Елькин АВ. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):39–43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43>.
Kondakova MN, Khabirov VV, Zhemkov VF, Shpakovskaya LR, Daynovets AV, Elkin AV. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):39–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43>.
4. Кудлай ДА. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(3):41–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
Kudlay DA. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2021;84(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
5. Филинник ОВ, Щегерцов ДЮ, Кабанец НН, Амичба ДЭ. Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с мно-

- жественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):40–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>.
6. Жукова ЕМ, Вохминова ЛГ, Кудлай ДА. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):19–22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
 - Zhukova EM, Vokhminova LG, Kudlay DA. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):19–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
 7. Ставицкая НВ, Фелькер ИГ, Жукова ЕМ, Тлиф АИ, Докторова НП, Кудлай ДА. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(7):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
 - Stavitskaya NV, Felker IG, Zhukova EM, Tlif AI, Doktorova NP, Kudlay DA. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
 8. Пирогова НД, Лешок СН, Щипунова ЛВ, Белобородова НГ. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(10):53–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
 - Pirogova ND, Leshok SN, Schipunova LV, Beloborodova NG. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(10):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
 9. Данилова ТИ, Корнеев ЮВ, Кудлай ДА, Николенко НЮ. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области). *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
 - Daniilova TI, Korneev YuV, Kudlay DA, Nikolenko NYu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(9):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
 10. Жукова ЕМ, Кульчавеня ЕВ. Эффективность и безопасность комбинированной терапии, включающей бедаквилин, у мультиморбидного ВИЧ-позитивного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(6):53–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-53-58>.
 - Zhukova EM, Kulchavenya EV. Efficacy and safety of combination therapy with bedaquiline in a multimorbid HIV positive patient with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(6):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-53-58>.
 11. Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Кривошеева ЖИ. Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):80–86. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>.
 - Russkikh OE, Savintseva EV, Kudlay DA, Krivosheeva ZI. Efficacy and safety of bedaquiline in treatment regimens in patients TB/HV co-infection in the Udmurt Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>.
 12. Панова ЛВ, Овсянкина ЕС, Хитева АЮ, Крушинская ЕА. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):56–60. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60>.
 - Panova LV, Ovsyankina ES, Khiteva AYU, Krushinskaya EA. Experience of using two courses of bedaquiline in the adolescent with extensive drug resistant fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(7):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60>.
 13. Данилова ТИ, Бармина НА, Борисова ЕС, Максимова ЛА, Корнеев ЮВ. Опыт применения препарата бедаквилин у ребенка раннего возраста с лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне первичного иммунодефицита. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(8):47–53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-47-53>.
 - Daniilova TI, Barmina NA, Borisova ES, Maksimova LA, Kornev YuV. Experience of using bedaquiline in a young child with drug resistant tuberculosis and concurrent primary immunodeficiency. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(8):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-47-53>.
 14. Панова ЛВ, Овсянкина ЕС, Крушинская ЕА, Хитева АЮ, Пискунова ОА. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(10):35–39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>.
 - Panova LV, Ovsyankina ES, Krushinskaya EA, Khiteva AYU, Piskunova OA. Efficacy and safety of short course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(10):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>.
 15. Васильева ИА, Самойлова АГ, Рудакова АВ, Ловачева ОВ, Глебов КА, Черноусова ЛН. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
 - Vasilyeva IA, Samoylova AG, Rudakova AV, Lovacheva OV, Glebov KA, Chernousova LN. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
 16. Николенко НЮ, Кудлай ДА, Докторова НП. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(2):235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>.
 - Nikolenko NYu, Kudlay DA, Doktorova NP. Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(2):235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089>.
 17. Николенко НЮ, Кудлай ДА, Борисов СЕ, Санникова ТЕ, Докторова НП. Оценка клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(2):162–175. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.179>.
 - Nikolenko NYu, Kudlay DA, Borisov SE, Sannikova TE, Doktorova NP. Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(2):162–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.179>.
 18. Перетокина ИВ, Крылова ЛЮ, Михайлова ЮД, Сафонова СГ, Макарова МВ. Определение минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина для оценки лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(6):64–65. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-64-65>.
 - Peretokina IV, Krylova LYU, Mikhaylova YuD, Safonova SG, Makarova MV. Determination of minimal inhibiting concentrations of bedaquiline for drug susceptibility testing. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(6):64–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-64-65>.
 19. Перецманас ЕО, Зубиков ВС, Панова АЕ, Грачева АН, Казюлина АА, Герасимов ИА. Перспективы применения препаратов с известной противотуберкулезной активностью в составе костного цемента для лечения туберкулезных артритов. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):27–33. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-27-33>.
 - Peretsmanas EO, Zubikov VS, Panova AE, Gracheva AN, Kazulina AA, Gerasimov IA. Prospects for adding drugs with known anti-tuberculosis activity to the composition of bone cement for treatment of tuberculous arthritis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(9):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-27-33>.
 20. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)51644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)51644-1).
 21. Kim JH, Kwon OJ, Kim YS, Park MS, Hwang S, Shim TS. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. *Respir Investig*. 2020;58(1):45–51. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.08.004>.
 22. Можокина ГН, Самойлова АГ, Васильева ИА, Русских АЕ. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(8):54–64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.
 - Mozhokina GN, Samoylova AG, Vasilyeva IA, Russkikh AE. Medications for Short-Course Chemotherapy of Drug Resistant Tuberculosis and Their Effect on the Host. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(8):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.Н. Кондакова, А.В. Елькин**
 Концепция и дизайн исследования – **М.Н. Кондакова**
 Написание текста – **М.Н. Кондакова, К.Г. Тярсова**
 Сбор и обработка материала – **Р.Г. Ковалева**
 Обзор литературы – **М.Н. Кондакова, С.М. Хорькова**
 Перевод на английский язык – **С.М. Хорькова**
 Анализ материала – **Р.Г. Ковалева, К.Г. Тярсова, А.В. Елькин**
 Статистическая обработка – **Р.Г. Ковалева**
 Редактирование – **Р.Г. Ковалева**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Елькин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina N. Kondakova, Alexey V. Elkin**
 Study concept and design – **Marina N. Kondakova**
 Text development – **Marina N. Kondakova, Klara G. Tyarasova**
 Collection and processing of material – **Raisa G. Kovaleva**
 Literature review – **Marina N. Kondakova, Sofia M. Khorkova**
 Translation into English – **Sofia M. Khorkova**
 Material analysis – **Raisa G. Kovaleva, Klara G. Tyarasova, Alexey V. Elkin**
 Statistical processing – **Raisa G. Kovaleva**
 Editing – **Raisa G. Kovaleva**
 Approval of the final version of the article – **Alexey V. Elkin**

Информация об авторах:

Кондакова Марина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; marina.n.kondakova@gmail.com
Ковалева Раиса Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; achr2012@yandex.ru
Тярсова Клара Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; tkg30@yandex.ru
Елькин Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; aleksei.elkin@szgmu.ru
Хорькова Софья Михайловна, студент лечебного факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Sophegreen2012@yandex.ru

Information about the authors:

Marina N. Kondakova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; marina.n.kondakova@gmail.com
Raisa G. Kovaleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; achr2012@yandex.ru
Klara G. Tyarasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; tkg30@yandex.ru
Alexey V. Elkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; aleksei.elkin@szgmu.ru
Sofia M. Khorkova, Student of the Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Sophegreen2012@yandex.ru

Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с применением ингаляционной терапии таурактантом

М.П. Татаринцева¹, kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru

Т.Л. Батищева¹, tbatishcheva@mail.ru

И.Н. Демидков¹, <https://orcid.org/0009-0005-9826-2176>, tishen89@mail.ru

А.Р. Ароян^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3719-2240>, anna.aroyan@yandex.ru

А.В. Милецкий¹, <https://orcid.org/0000-0002-8229-7746>, sashamilec@mail.ru

¹ Клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2

² Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Введение. Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза. Помимо химиотерапии особое место занимает патогенетическое лечение. Ингаляционный препарат таурактант восстанавливает содержание фосфолипидов на поверхности альвеолярного эпителия, стимулирует вовлечение в дыхание дополнительных участков легочной паренхимы; способствует удалению вместе с мокротой токсических веществ из альвеолярного пространства и защищает альвеолярный эпителий от повреждений химическими и физическими агентами. Тем самым способствует ускорению процессов восстановления легочной паренхимы.

Цель. Изучить опыт применения препарата Сурфактант-БЛ у больных с деструктивной формой туберкулеза органов дыхания на фоне стандартного режима химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза.

Материалы и методы. Проведено исследование среди 10 пациентов с впервые в жизни диагностированным деструктивным туберкулезом легких, которые проходили лечение в отделении для больных туберкулезом органов дыхания № 4 Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» в 2022–2023 гг.

Результаты. На фоне добавления к стандартному режиму химиотерапии таурактант оказал выраженное положительное действие на деструктивные формы туберкулезного процесса. Ингаляционная терапия способствовала ускорению закрытия полостей распада.

Заключение. Включение в стандартный режим химиотерапии ингаляционного таурактанта у пациентов с туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) возбудителя значительно ускоряет закрытие полостей деструкции. Клинически уменьшается выраженность интоксикационного и респираторного синдрома (в виде уменьшения одышки и кашля). При оценке спирографии отмечается прирост основных показателей функции внешнего дыхания отслеживаемые на 2-й и 4-й месяц наблюдения.

Ключевые слова: спирография, респираторный синдром, альвеолярный эндотелий, микобактерия туберкулеза, Сурфактант-БЛ

Для цитирования: Татаринцева МП, Батищева ТЛ, Демидков ИН, Ароян АР, Милецкий АВ. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с применением ингаляционной терапии таурактантом. *Медицинский совет.* 2023;17(20):100–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-372>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis using inhaled tauractant therapy

Marina P. Tatarintseva¹, kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru

Tatyana L. Batishcheva¹, tbatishcheva@mail.ru

Ivan N. Demidkov¹, <https://orcid.org/0009-0005-9826-2176>, tishen89@mail.ru

Anna R. Aroyan^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3719-2240>, anna.aroyan@yandex.ru

Aleksandr V. Miletskiy¹, <https://orcid.org/0000-0002-8229-7746>, sashamilec@mail.ru

¹ Clinical TB Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia

² Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Introduction. Chemotherapy is the main component used in the treatment of tuberculosis. In addition to chemotherapy, pathogenetic treatment holds a special place in the complex treatment. The inhaled tauractant therapy restores phospholipid content on the surface of the alveolar epithelium, stimulates the involvement of additional lung parenchyma areas in breathing, facilitates elimination of toxic substances together with sputum from the alveolar space and protects the alveolar epithelium against injury caused by chemical and physical agents. Thereby it promotes acceleration of the lung parenchyma recovery processes.

Aim. To study the experience of using Surfactant-BL in patients with destructive pulmonary tuberculosis receiving a standard chemotherapy regimen, taking into account the drug susceptibility for *Mycobacterium tuberculosis*.

Materials and methods. A study was conducted involving 10 patients with destructive pulmonary tuberculosis who were diagnosed with it for the first time in their lives. They received treatment in Respiratory Tuberculosis Patients Department No. 4 of the Budgetary Healthcare Institution of Omsk Region – Clinical TB Dispensary in 2022–2023.

Results. Tauractant showed a pronounced positive effect on the destructive tuberculosis process in patients who already received a standard chemotherapy regimen. Inhaled therapy promoted acceleration of the cavity closure.

Conclusion. The addition of inhaled tauractant therapy to the standard chemotherapy regimen in patients with multidrug resistance (MDR) and pre-extensively drug-resistant (pre-XDR) respiratory TB significantly accelerated the TB cavity closure. The severity of intoxication and respiratory syndrome decreased in terms of clinical symptoms (relief of shortness of breath and cough). Spirography showed an increase in major indices of the pulmonary function test monitored at 2- and 4-month follow-up.

Keywords: spirography, respiratory syndrome, alveolar endothelium, *Mycobacterium tuberculosis*, Surfactant-BL

For citation: Tatarintseva MP, Batishcheva TL, Demidkov IN, Aroyan AR, Miletskiy AV. Complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis using inhaled tauractant therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(20):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-372>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость туберкулезом за последние годы значительно снизилась¹. В 2010 г. численность зарегистрированных больных с установленным диагнозом туберкулеза впервые в жизни была равна 109,9 тыс. человек. К 2015 г. показатель снизился до уровня 84,5 тыс. человек. А в 2021 г. составил уже 45,4 тыс. человек.

Согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых», утвержденным в 2022 г., химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза вне зависимости от локализации инфекционного процесса и заключается в длительном применении комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерии туберкулеза или уничтожающих их в организме пациента [1]. Помимо химиотерапии особое место занимает патогенетическое лечение, применяемое с целью повышения эффективности лечения за счет применения средств, которые воздействуют не на саму микобактерию, а опосредованно на организм, повышая его защитные свойства [2, 3].

В последнее время в состав патогенетической терапии все чаще включается ингаляционный препарат Сурфактант-БЛ [4]. Сурфактант-БЛ представляет собой высокоочищенный природный сурфактант, полученный из крупного рогатого скота; это комплекс веществ из смеси фосфолипидов и сурфактант-ассоциированных белков [5]. Препарат снижает поверхностное натяжение легочных альвеол, предотвращая их коллапс и развитие ателектазов [6, 7]. Восстанавливает содержание фосфолипидов на поверхности альвеолярного эпителия, стимулирует вовлечение в дыхание дополнительных участков легочной паренхимы; способствует удалению вместе с мокротой токсических веществ из альвеолярного пространства [8–10]. Повышает активность альвеолярных макрофагов и угнетает экспрессию и экскрецию цитокинов полиморфно-ядерными лейкоцитами; стимулирует

синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа и защищает альвеолярный эпителий от повреждений химическими и физическими агентами [11, 12].

Дефицит или качественные изменения в системе сурфактанта встречаются при многих заболеваниях легких, включая туберкулез [13–15]. Известно, что легочный сурфактант обеспечивает молекулярные механизмы локального врожденного и приобретенного иммунитета и обладает противовоспалительной активностью [16, 17]. Доказано, что при туберкулезе органов дыхания сурфактантная система легких нарушается, но при этом возможна ее коррекция [18]. Во многих работах доказано положительное воздействие применения ингаляций с сурфактантом, выражаемое в закрытии деструкции и снижении выраженности респираторного синдрома.

Цель – изучить опыт применения ингаляционного препарата Сурфактант-БЛ у больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) возбудителя туберкулеза на фоне стандартного режима химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза (МБТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были отобраны 10 пациентов мужского пола старше 18 лет с впервые в жизни диагностированным деструктивным туберкулезом легких, которые проходили лечение в отделении для больных туберкулезом органов дыхания № 4 БУЗО «КПТД» в 2022–2023 гг. Всем отобраным пациентам в стандартный режим химиотерапии был включен ингаляционный препарат таурактант (Сурфактант-БЛ, ООО «Биосурф», г. Санкт-Петербург, регистрационный номер ЛСР–010019/08). Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинкской декларацией (1969 г.) и ее более поздними поправками (2013 г.). Перед включением в исследование было получено информированное согласие пациентов.

¹ Заболеваемость населения по основным классам болезней. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721#>.

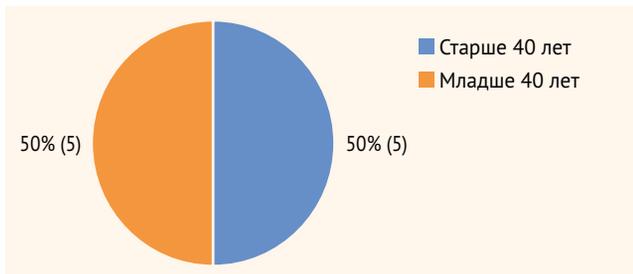
РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов 40 лет. Самому старшему из пациентов на момент исследования исполнилось 63 года, самому младшему – 19 лет. Возрастная характеристика пациентов представлена на *рис. 1*.

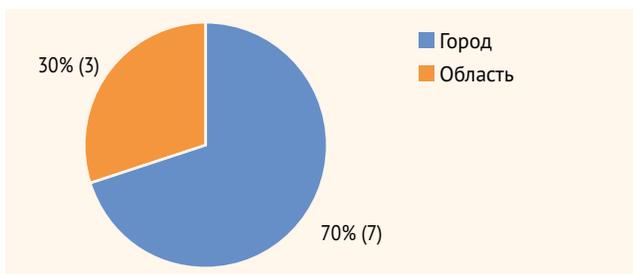
Значительно больше в представленной выборке было жителей города – 70% (*рис. 2*).

Все пациенты выявлены по обращаемости, флюорографическое обследование не проходили более 3 лет. У 9 пациентов на заседании центральной врачебной контрольной комиссии установлен инфильтративный туберкулез, у 1 – диагностирован диссеминированный процесс. Осложнения туберкулеза в виде дыхательной недостаточности 1–2-й степени установлены у 3 пациентов. Характеристика пациентов в соответствии с клинической формой туберкулезного процесса и их осложнений представлена на *рис. 3*.

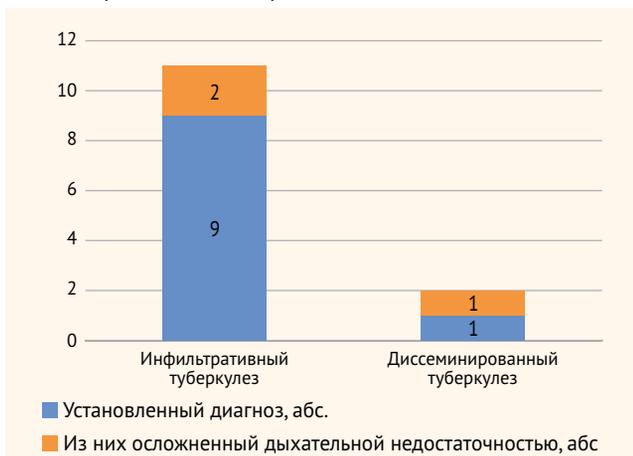
- **Рисунок 1.** Возрастная характеристика пациентов, % (абс.)
- **Figure 1.** Age characteristics of patients, % (abs.)



- **Рисунок 2.** Характеристика места проживания, % (абс.)
- **Figure 2.** Characteristics of place of residence, % (abs.)



- **Рисунок 3.** Характеристика пациентов в соответствии с клинической формой и наличием осложнений
- **Figure 3.** Characteristics of patients according to the clinical form and presence of complications

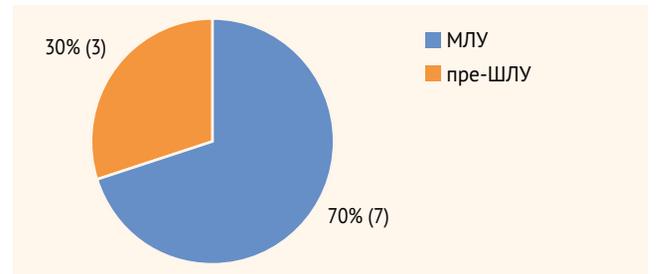


Все наблюдаемые пациенты имели установленную лекарственную устойчивость, доказанную культуральными методами исследования, из них 7 человек (70%) с МЛУ возбудителя, 3 человека (30%) – с пре-ШЛУ возбудителя, установленной широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) возбудителя в выборке зафиксировано не было. Характеристика в зависимости от лекарственной устойчивости представлена на *рис. 4*.

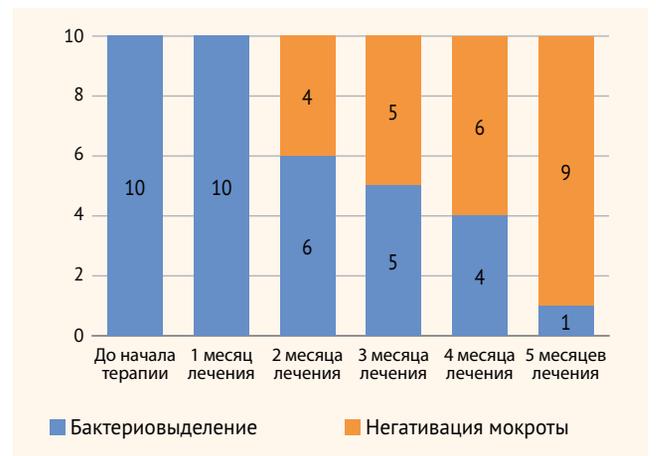
После начала приема назначенной схемы химиотерапии через 2 мес. в схему лечения был включен препарат Сурфактант-БЛ в виде ингаляций по 25 мг на физиологическом растворе 0,9% ежедневно в течение 10 дней, а затем 3 раза в нед. в течение 18 дней. Всего курс ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ включал 28 доз препарата.

При контрольном обследовании после приема полного курса ингаляционной терапии отмечено улучшение самочувствия клинически: уменьшение проявления респираторного синдрома у 90% пациентов, разжижение и улучшение отхождения мокроты у 80% пациентов, снижение степени выраженности интоксикационного синдрома во всех случаях приема Сурфактанта-БЛ. На фоне проводимой ингаляционной терапии достигнута негативация мокроты по микроскопии через 2 мес. у 40%, через 3 мес. – у 10%, через 4 мес. – у 10% и через 5 мес. – у 30% пациентов (*рис. 5*). У 1 пациента, принимающего Сурфактант-БЛ, бактериовыделение сохранялось, в связи

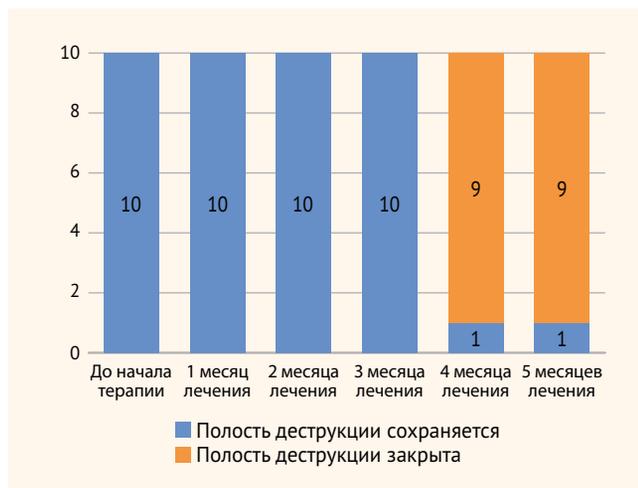
- **Рисунок 4.** Характеристика лекарственной устойчивости пациентов, % (абс.)
- **Figure 4.** Drug resistance characteristics of patients, % (abs.)



- **Рисунок 5.** Тенденция к негативации мокроты на фоне проводимой терапии во временном промежутке
- **Figure 5.** Trend to a negative sputum during therapy over the time interval



- **Рисунок 6.** Тенденция к закрытию полостей распада на фоне проводимой терапии во временном промежутке
- **Figure 6.** Trend to a cavity closure during therapy over the time interval



- **Таблица.** Средний уровень показателей функции внешнего дыхания у пациентов
- **Table.** Average index of the pulmonary function test in patients

Показатель	До начала терапии	2 месяца	4 месяца
ЖЕЛ, % от должного	82	88,3	99,4
ФЖЕЛ, % от должного	92	92,5	98,9
ОФВ1, % от должного	77,9	84,7	89,5
Индекс Тиффно, % от должного	86,5	87,5	92,1

с тяжелым сопутствующим заболеванием и низкой приверженностью лечению. При рентгенологическом контроле закрытие полостей распада наблюдается у 90% пациентов через 4 мес. лечения (рис. 6).

Для оценки состояния функции внешнего дыхания у пациентов проводилась спирография до начала терапии, через 2 мес. от начала терапии, через 4 мес. от начала терапии и через 6 мес. после начала терапии Сурфактантом-БЛ, данные представлены в табл.

При исследовании показателей функции внешнего дыхания до начала ингаляционной терапии у всех пациентов регистрировался рестриктивный либо смешанный тип нарушения, индекс Тиффно более 70%. Отмечается прирост основных показателей функции внешнего дыхания, отслеживаемых на 2-м и 4-м мес. наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в стандартный режим химиотерапии ингаляционного препарата Сурфактант-БЛ у пациентов с туберкулезом органов дыхания с МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя значительно ускоряет закрытие полостей деструкции. Клинически уменьшается выраженность интоксикационного и респираторного синдрома (в виде уменьшения одышки и кашля). При оценке спирографии отмечается прирост основных показателей функции внешнего дыхания, отслеживаемых на 2-й и 4-й мес. наблюдения.

Поступила / Received 20.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 09.10.2023
Принята в печать / Accepted 12.10.2023

Список литературы / References

- Васильева ИА, Андронов СА, Баласанянц ГС, Батыров ФА, Борисов СЕ, Бурмистрова ИА и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания 2022 г. Режим доступа: <https://roftb.ru/structure/>.
- Шаповалов КГ, Лукьянов СА, Коннов ВА, Розенберг ОА. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(5):7–13. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
- Sharovalov KG, Lukyanov SA, Konnov VA, Rozenberg OA. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(5):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
- Швечкова МВ, Кукарская ИИ, Баутин АЕ, Легалова ТВ, Марченко РН, Швечкова АС и др. Сурфактант-терапия при пневмонии COVID-19 у пациентов акушерского профиля. *Медицинский совет*. 2022;(4):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-66-73>.
- Shvechkova MV, Kukarskaya II, Bautin AE, Legalova TV, Marchenko RN, Shvechkova AS et al. Surfactant therapy for pneumonia COVID-19 of obstetric patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-66-73>.
- Губайдуллин РР, Кузин АП, Кулаков ВВ. Использование сурфактант-терапии в комплексном лечении острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19. *Ремедиум*. 2021;(1):50–56. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/cf1/cf119bce9400c8f6590fed9b8451e5c1.pdf>.
- Gubaidullin RR, Kuzin AP, Kulakov VV. Surfactant therapy in combination treatment of COVID-19 related acute respiratory distress syndrome. *Remedium*. 2021;(1):50–56. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/cf1/cf119bce9400c8f6590fed9b8451e5c1.pdf>.
- Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SYu, Tsareva NA, Merzhoeva ZM et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Resp Med*. 2021;185:1–4. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106489>.
- Taruna Madan, Barnali Biswas, Praveen M. Varghese, Rambhadur Subedi, Hrishikesh Pandit, Susan Idicula-Thomas et al. A recombinant fragment of human surfactant protein D binds spike protein and inhibits infectivity and replication of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;65(1):41–53. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0005oc>.
- Аверьянов АВ, Клыпа ТВ, Балионис ОИ, Бычинин МВ, Черняк АВ, Троицкий АВ, Трифонова ЕВ. Ингаляционный сурфактант при высокопотокой кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. *Медицинский совет*. 2020;(17):75–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
- Averyanov AV, Klypa TV, Balionis OI, Bychinin MV, Cherniak AV, Troitskiy AV, Trifonova EV. Inhaled surfactant in patients with COVID-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
- Акулова ЕА, Степанова ОВ, Ловачева ОВ, Сейлиев АА, Шаповалов КГ, Розенберг ОА. Изменение состояния гемодинамики на фоне курса сурфактант-терапии у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(4):25–29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-25-29>.
- Akulova EA, Stepanova OV, Lovacheva OV, Seyliev AA, Shapovalov KG, Rozenberg OA. Changes in hemodynamics during the course of surfactant therapy in patients with hormone-dependent asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(4):25–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-25-29>.
- Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швечкова МВ, Мержоева ЗМ, Трушенко НВ и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
- Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, Shvechkova MV, Merzhoeva ZM, Trushenko NV et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
- Ярошецкий АИ, Грицан АИ, Авдеев СН, Власенко АВ, Еременко АА, Заболотских ИБ и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(2):5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.
- Yaroshetskiy AI, Gritsan AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskiy IB et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(2):5–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.

11. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e205619. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5619>.
12. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике. Комментарий к Клиническим рекомендациям по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности. *Пульмонология*. 2018;28(1):32–35. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35>.
Avdeev SN. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: from clinical guidelines to the real clinical practice. Commentary on Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Pulmonologiya*. 2018;28(1):32–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35>.
13. Ерохина МВ, Лепеха ЛН, Бочарова ИВ, Ерохин ВВ. Стимулирующее влияние легочного сурфактанта на разные этапы фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов в условиях туберкулезного воспаления. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):59–60. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/542>.
Yerokhina MV, Lepekha LN, Bocharova IV, Yerokhin VV. Stimulating action of pulmonary surfactant on different stages of phagocytic activity of alveolar macrophages in tuberculous inflammation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(6):59–60. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/542>.
14. Кириллов ЮА, Чернов ИА, Малышева ЕМ, Тимофеев СЕ, Кукушкин ВИ, Жарков НВ, Розенберг ОА. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция в развитии экспериментального радиоиндуцированного повреждения легких и их коррекция препаратом легочного сурфактанта. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020;9(1):35–42. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-35-42>.
Kirillov YuA, Chernov IA, Malysheva EM, Timofeev SE, Kukushkin VI, Zharkov NV, Rozenberg OA. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in the Development of Simulated Radio-Induced Lung Damage and their Correction with Pulmonary Surfactant. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(1):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-35-42>.
15. Кудинова СН, Пасынкова ТА, Акименко НН. Ингаляционное использование сурфактанта-БЛ в поздней респираторной фазе COVID-19 у пациентки с тяжелым течением заболевания. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(5):15–20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-15-20>.
Kudinova SN, Pasyunkova TA, Akimenko NN. Inhalations with surfactant-BL in the late respiratory phase of COVID-19 in the patient with a severe course of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(5):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-15-20>.
16. Воронкова ОО, Старжевская АА, Скачек ВГ, Рогова ЕФ, Абдуллаева ГБ, Буянова ОЕ и др. Применение ингаляционной терапии тауректантом в подостром периоде COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;(4):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-084>.
Voronkova OO, Starzhevskaya AA, Skachek VG, Rogova EF, Abdullaeva GB, Buyanova OE et al. The use of inhaled tauractant therapy in the subacute period of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(4):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-084>.
17. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):629–632. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>.
18. Розенберг ОА, Ловачева ОВ, Шаповалов КГ, Акулова ЕА, Степанова ОВ, Сейлиев АА, Шульга АЭ. Сурфактант-терапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Влияние на клинические симптомы и показатели функции внешнего дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(9):23–30. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-23-30>.
Rozenberg OA, Lovacheva OV, Shapovalov KG, Akulova EA, Stepanova OV, Seyliev AA, Shulga AE. Surfactant therapy as a part of comprehensive treatment of asthma patients. Impact on clinical signs and external respiration rates. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(9):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-23-30>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – М.П. Татаринцева, Т.Л. Батищева
 Написание текста – А.Р. Ароян, И.Н. Демидков, А.В. Милецкий
 Сбор и обработка материала – А.Р. Ароян, И.Н. Демидков, А.В. Милецкий
 Обзор литературы – А.Р. Ароян, И.Н. Демидков, А.В. Милецкий
 Редактирование – Т.Л. Батищева

Contribution of authors:

Study concept and design – Marina P. Tatarintseva, Tatyana L. Batishcheva
 Text development – Anna R. Aroyan, Ivan N. Demidkov, Aleksandr V. Miletskiy
 Collection and processing of material – Anna R. Aroyan, Ivan N. Demidkov, Aleksandr V. Miletskiy
 Literature review – Anna R. Aroyan, Ivan N. Demidkov, Aleksandr V. Miletskiy
 Edited – Tatyana L. Batishcheva

Информация об авторах:

Татаринцева Марина Петровна, главный врач, Клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2; kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru
Батищева Татьяна Леонидовна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2; tbatishcheva@mail.ru
Демидков Иван Николаевич, заведующий отделением больных органов дыхания №4, Клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2; tishen89@mail.ru
Ароян Анна Робертовна, заведующий по организации деятельности стационарных структурных подразделений, Клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2; ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; anna.aroyan@yandex.ru
Милецкий Александр Викторович, врач приемного отделения, Клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2; sashamilec@mail.ru

Information about the authors:

Marina P. Tatarintseva, Chief Physician, Clinical TB Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia; kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru
Tatyana L. Batishcheva, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Clinical TB Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia; tbatishcheva@mail.ru
Ivan N. Demidkov, Head of Respiratory Tuberculosis Patients Department No. 4, Clinical TB Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia; tishen89@mail.ru
Anna R. Aroyan, Head of Out-patient Functional Units Management, Clinical TB Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia; Teaching Assistant, Department of Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; anna.aroyan@yandex.ru
Aleksandr V. Miletskiy, Admitting Physician, Clinical TB Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia; sashamilec@mail.ru

Отдаленные результаты лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких

М.В. Павлова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9472-8136>, mv@spbniif.ru
О.В. Лушина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8370-9856>, lavina666@mail.ru
А.И. Анисимова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4991-3663>, anisimova_59@mail.ru
Л.И. Арчакова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7988-8510>, spbniif_a@mail.ru
П.К. Яблонский^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>, glhirurg2@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

² Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3; 191343, Россия, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16а

³ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Резюме

Введение. Статья посвящена эффективности терапии туберкулеза легких с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) у пациентов после окончания основного курса лечения (интенсивная и фаза продолжения), которые наблюдались с клиническим излечением в 3-й группе диспансерного учета (ГДУ).

Цель. Изучить отдаленные результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ с определением значимых факторов риска развития рецидивов в условиях мегаполиса.

Материалы и методы. Основной курс лечения закончили 119 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ или ШЛУ ТБ за период с 2013 по 2019 г., которые были пролечены в противотуберкулезных стационарах г. Санкт-Петербурга и амбулаторно в Межрайонном Петроград-Приморском противотуберкулезном диспансере №3. Пациенты разделены на две группы: основную (ОГ) составили 40 человек, получавших схемы лечения, включавшие препараты (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорон), бедаквилин, линезолид) и контрольную (КГ) – 79 человек, получавших стандартную терапию без вышеуказанных препаратов. Группы сопоставимы по клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам. Курс лечения был признан эффективным у 86 (72,3%): в ОГ у 34 (85,0%) человек, в КГ у 52 (65,8%) человек, $p < 0,01$. Эти 86 пациентов были переведены в 3-ю группу диспансерного учета (ГДУ) с диагнозом «клиническое излечение».

Результаты. Проанализированы неблагоприятные исходы лечения, в т. ч. причины развития рецидива туберкулеза. Применение препаратов перхлорон, бедаквилин, линезолид в комплексной химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ повышает эффективность лечения пациентов, и достоверно реже у них возникает рецидив туберкулеза легких (12,5%) по сравнению с группой без применения этих препаратов (27,8%). Наиболее значимые факторы риска возникновения рецидивов лекарственно-устойчивого туберкулеза: сохранение остаточных полостей при отсутствии бактериовыделения на момент окончания основного курса, мужской пол, сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция), пребывание в местах лишения свободы (МЛС) в прошлом, позднее выявление заболевания и деструктивные формы туберкулеза.

Выводы. Основной курс терапии был признан эффективным у 86 (72,3%) у пациентов: ОГ у 34 (85,0%) человек, в КГ у 52 (65,8%) человек, $p < 0,01$. Все пациенты, закончившие курс терапии, были переведены в 3-ю ГДУ с диагнозом «клиническое излечение». Рецидивы болезни возникали значительно реже у пациентов, получавших в комплексной терапии препараты перхлорон, бедаквилин, линезолид, по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: множественная и широкая лекарственная устойчивость, клиническое излечение, факторы риска, остаточные тонкостенные полости, рецидивы

Для цитирования: Павлова МВ, Лушина ОВ, Анисимова АИ, Арчакова ЛИ, Яблонский ПК. Отдаленные результаты лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких. *Медицинский совет.* 2023;17(20):106–113. <https://doi.org/10.21518/ms2023-328>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term results of treatment of patients with newly detected pulmonary tuberculosis

Maria V. Pavlova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9472-8136>, mv@spbniif.ru
Olesaj V. Lushina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8370-9856>, lavina666@mail.ru
Anastasiia I. Anisimova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4991-3663>, anisimova_59@mail.ru
Liudmila I. Archakova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7988-8510>, spbniif_a@mail.ru
Petr K. Yablonskiy^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>, glhirurg2@mail.ru

¹ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia

² Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3; 16a, Studencheskaya St., St Petersburg, 191343, Russia

³ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Introduction. The article is devoted to the effectiveness of the treatment of pulmonary tuberculosis with multiple (MDR) and broad drug resistance (XDR) *M. tuberculosis* (MBT) in patients after the end of the main course of treatment (intensive and continuation phase), which were observed with clinical cure in 3rd dispensary registration group.

Aim. To study the long-term results of treatment of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis with MDR and XDR MBT with the determination of significant risk factors for relapse in a megalopolis.

Materials and methods. The main course of treatment was completed by 119 newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis with MDR or XDR TB for the period from 2013 to 2019, who were treated in anti-tuberculosis hospitals in St. Petersburg and outpatient in St. Petersburg Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3. The patients were divided into two groups: the main group (MG) consisted of 40 people who received treatment regimens that included drugs (thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (perchlorone, bedaquiline, linezolid), the control group (CG) – 79 people who received who received standard therapy, without the above drugs. The groups are comparable in clinical, radiological and bacteriological characteristics. The course of treatment was found effective in 86 (72.3%): in MG – in 34 (85.0%) people, in CG – in 52 (65.8%) people, $p < 0.01$. These 86 patients were transferred to the 3rd group of dispensary registration with a diagnosis of “clinical cure”.

Results. Adverse treatment outcomes were analyzed, including the causes of tuberculosis recurrence. The use of drugs (perchlorone, bedaquiline, linezolid) in the complex chemotherapy of tuberculosis with MDR and XDR MBT increases the effectiveness of treatment of patients and significantly less often they have a recurrence of pulmonary tuberculosis (12.5%), compared with the group without the use of these drugs (27.8%). The most significant risk factors for relapses of drug-resistant tuberculosis: the preservation of residual cavities in the absence of bacterial excretion at the end of the main course of therapy, concomitant pathology (HIV infection), past incarceration, late detection of the disease and destructive forms of tuberculosis.

Conclusions. The main course of therapy was found to be effective in 86 (72.3%) in patients with MG – in 34 (85.0%) people, in CG – in 52 (65.8%) people, $p < 0.01$. All the patients who completed the course of therapy were transferred to the 3rd group of dispensary registration with a diagnosis of “clinical cure”. Relapses of the disease occurred much less frequently in patients receiving perchlorone, bedaquiline, linezolid in complex therapy compared with the control group.

Keywords: multiple and extensive drug resistance, clinical cure, residual thin-walled cavities, risk factors, relapses

For citation: Pavlova MV, Lushina OV, Anisimova AI, Archakova LI, Yablonskiy PK. Long-term results of treatment of patients with newly detected pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-328>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема развития рецидива туберкулеза органов дыхания остается актуальной и в настоящее время. В мире эпидемическая ситуация по туберкулезу поддерживается миграционными потоками, ростом числа ВИЧ-позитивных больных, а также увеличением доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). На неблагоприятное течение туберкулеза и низкую эффективность терапии влияют развитие лекарственной устойчивости (ЛУ) и распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также наличие пандемии ВИЧ-инфекции [1–5]. Особую сложность в лечении представляет туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. Причинами развития рецидивов туберкулеза (ТБ) также может быть влияние разных факторов, среди них наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции и в меньшей степени распространенность заболевания и массивность бактериовыделения в момент выявления [6, 7].

Другими авторами установлено, что факторами, влияющими на частоту рецидивов ТБ, являются: сопутствующие заболевания; неполноценный основной курс лечения; лекарственная резистентность МБТ, в т. ч. множественная лекарственная устойчивость; распространенные посттуберкулезные изменения после основного курса

лечения; невыполнение фтизиатром определенного нормативными документами порядка установления факта клинического излечения туберкулеза легких [8–10]. Для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ в последние годы используются препараты тиoureidoiminomethylpyridinium perchlorate, бедаквиллин и линезолид. В литературе имеются многочисленные данные по эффективности их применения, однако, материалы в основном касаются интенсивной фазы лечения [11–15].

Эффективность лечения МЛУ/ШЛУ туберкулеза оценивается по прекращению бактериовыделения (абацилированию) и закрытию полостей распада. При этом оценка ведется только в интенсивную фазу лечения, практически не учитываются результаты полного курса химиотерапии и тем более отдаленные результаты лечения [16–19].

Анализ отдаленных результатов лечения больных МЛУ ТБ, прервавших лечение, показал, что существует прямая зависимость между числом принятых доз противотуберкулезных препаратов и числом пациентов с клиническим излечением, а также смертельными исходами заболевания. Высокий показатель клинического излечения больных (79,5%) МЛУ ТБ наблюдается у пациентов, принявших не менее 720 доз (более 10 мес.) [20–22]. Большую часть контингентов противотуберкулезных диспансеров составляют пациенты с рецидивами ранее излеченного туберкулеза, а также пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза

Доказано, что у пациентов, завершивших курс лечения МЛУ ТБ, в течение двухлетнего периода наблюдения регистрируется в 5,2% случаев рецидив [23–26]. В Санкт-Петербурге были изучены отдаленные результаты оперативного лечения 187 больных ТБ легких с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Суммарная частота послеоперационных рецидивов составила 10,6%: у пациентов с массивным бактериовыделением – 22,5%, при его отсутствии – 5,3% [27–29].

Цель – изучить отдаленные результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ с определением значимых факторов риска развития рецидивов в условиях мегаполиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены медицинские карты и рентгенологический архив 119 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ или ШЛУ ТБ за период с 2013 по 2019 г., которые были пролечены в противотуберкулезных стационарах г. Санкт-Петербурга и амбулаторно в СПб ГБУЗ «МППТД №3». Пациенты разделены на две группы: основную (ОГ) составили 40 человек, получавших схемы лечения, включавшие препараты (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорзон), бедаквилин, линезолид); контрольную (КГ) – 79 человек, получавших стандартную терапию, не включавшую вышеуказанные препараты. Группы были сопоставимы по клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам. Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics Subscription с использованием метода Каплана – Майера и регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 119 пациентов, включенных в исследование, курс лечения был признан эффективным у 86 (72,3%): в основной группе (ОГ) – у 34/40 (85,0%) человек, в контрольной группе (КГ) – у 52/79 (65,8%) человек ($p < 0,01$). Эти 86 пациентов были переведены в 3-ю группу диспансерного учета (ГДУ) с диагнозом «клиническое излечение». Не закончили основной курс лечения (ОКЛ) 33 (27,7%) пациента, из них 6 человек выбыли в другую территорию: два пациента из ОГ и четверо из КГ; курс лечения признан неэффективным у 4 пациентов ОГ и 23 – КГ. Эти пациенты после перерегистрации продолжили интенсивную фазу лечения.

У 27/86 (31,4%) пациентов, которых перевели и наблюдали в 3-й ГДУ, зарегистрирован рецидив специфического процесса: в ОГ – у 5/34 (14,7%) больных, в КГ – у 22/52 (42,3%) больных ($p < 0,05$).

При использовании метода Каплана – Майера и регрессии Кокса все рецидивы обобщены в понятие «феномен». Было исследовано влияние различных факторов на появление феномена.

В анализ включены следующие факторы: пол, возраст, наличие жалоб при выявлении (позднее обращение за медицинской помощью), ВИЧ-инфекция, пребывание

в прошлом в местах лишения свободы (МЛС), отрыв от лечения, принадлежность к группам ОГ или КГ, оперативное лечение, спектр лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ/ШЛУ), наличие деструктивных изменений при выявлении ТБ, наличие «санированных» полостей деструкции на момент завершения ОКЛ.

Непосредственное влияние каждого изучаемого фактора на появление феномена рецидива исследовалось с помощью метода Каплана – Майера.

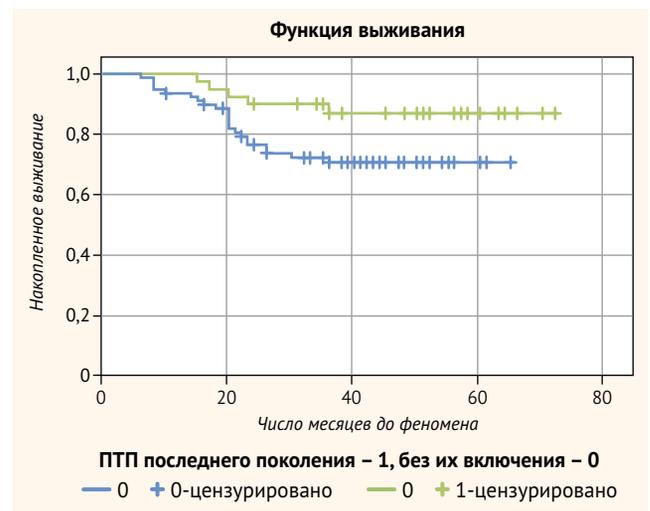
Установлено, что использование препаратов перхлорзона, линезолида, бедаквилина в составе комплексной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких достоверно повышает эффективность лечения и препятствует возникновению рецидивов: Log Rank (Mantel-Cox) ($p = 0,047$); Breslow (Generalized Wilcoxon) ($p = 0,044$); Tarone-Ware ($p = 0,045$). Средний срок возникновения рецидивов у всех пациентов составил $59,7 \pm 2,1$ мес., OR = 59,654, 95% ДИ 55,537–63,771, у пациентов, принимающих вышеуказанные препараты, – $65,7 \pm 2,7$ мес., OR = 65,663, 95% ДИ 60,429–70,896, а у пациентов, которые не получали препараты тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, линезолида, бедаквилина в комплексной химиотерапии, – $51,6 \pm 2,5$ мес., OR = 51,547, 95% ДИ 46,744–56,349 (рис. 1).

При изучении половой характеристики рецидивы достоверно раньше возникали у мужчин – $55,9 \pm 2,9$ мес., OR = 55,855, 95% ДИ 50,168–61,542. Средний срок возникновения рецидивов у женщин составил $60,5 \pm 2,3$ мес., OR = 60,545, 95% ДИ 56,034–65,057. Выявлены статистически значимые различия: Log Rank (Mantel-Cox) ($p = 0,022$); Breslow (Generalized Wilcoxon) ($p = 0,029$); Tarone-Ware ($p = 0,025$). На рис. 2 показаны кривые выживаемости у мужчин и женщин.

При выявлении туберкулеза у пациентов по жалобам (позднее обращение) достоверно чаще и в ранние

● **Рисунок 1.** Функции выживаемости у пациентов, получающих препараты перхлорзон, линезолид, бедаквилин в комплексной химиотерапии и без них

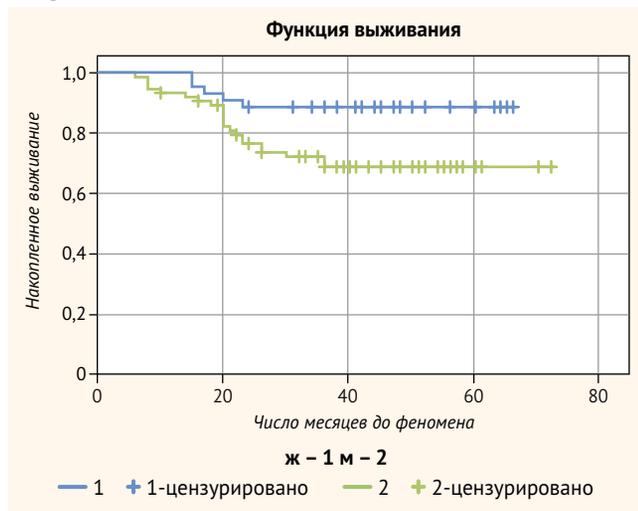
● **Figure 1.** Survival functions for patients receiving the drugs perchlorzone, linezolid, bedaquiline in complex chemotherapy and without them



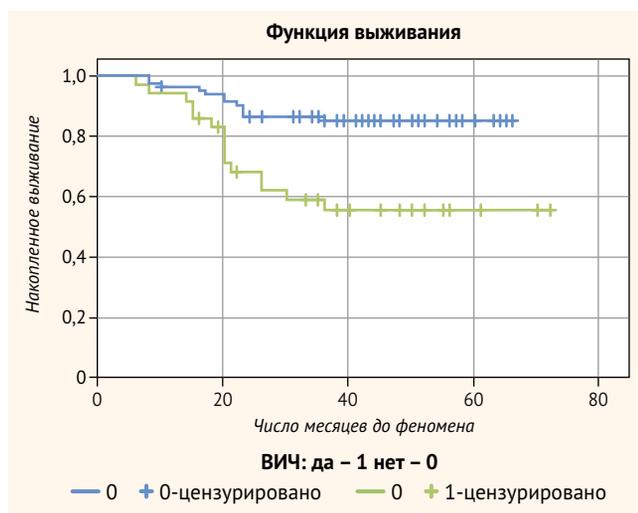
сроки возникают рецидивы: средний срок возникновения рецидивов составил $49,7 \pm 2,6$ мес., OR = 49,680, 95% ДИ 44,524–54,837, а у пациентов без жалоб, соответственно, $65,8 \pm 2,4$ мес., OR = 65,745, 95% ДИ 61,033–70,457. Зависимость риска возникновения рецидивов статистически значимо различается: Log Rank (Mantel-Cox) ($p = 0,013$); Breslow (Generalized Wilcoxon) ($p = 0,010$); Tarone-Ware ($p = 0,011$) (рис. 3).

Сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция) у пациентов с туберкулезом снижает эффективность лечения и достоверно чаще приводит к неблагоприятному исходу болезни ($p = 0,001$). Средний срок регистрации феномена у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией составил $49,0 \pm 4,5$ мес., OR = 48,946, 95% ДИ 40,078–57,815, у остальных пациентов – $59,1 \pm 1,9$ мес., OR = 59,068, 95% ДИ 5,402–62,733 (рис. 4). При этом все эти пациенты, включенные в исследование, получали комбинированную

- **Рисунок 2.** Функции безрецидивной выживаемости у мужчин и женщин
- **Figure 2.** Disease-free survival functions in men and women



- **Рисунок 4.** Кривые безрецидивной выживаемости у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее
- **Figure 4.** Disease-free survival curves for patients with and without HIV infection

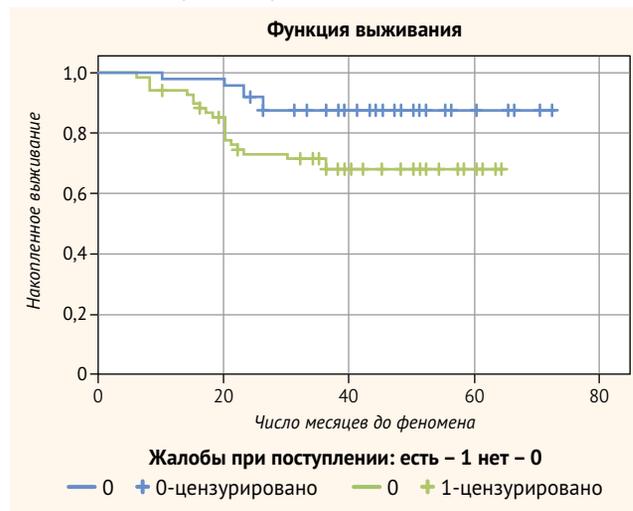


антиретровирусную терапию, назначенную в противотуберкулезном стационаре или СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

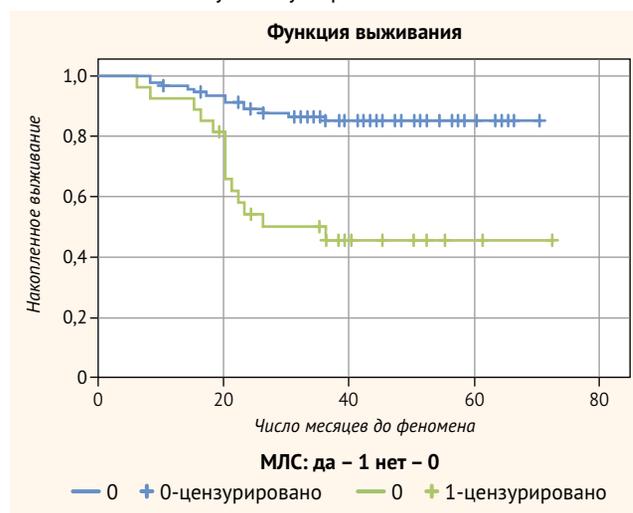
У пациентов, в анамнезе которых было указание на пребывание в местах лишения свободы (МЛС), рецидив болезни возникал достоверно чаще ($p < 0,001$); средний срок возникновения рецидивов у них составил $43,6 \pm 5,3$ мес., OR = 43,546, 95% ДИ 33,253–53,840, у пациентов в анамнезе без пребывания в МЛС – $62,6 \pm 1,9$, OR = 62,597, 95% ДИ 58,838–66,356 (рис. 5).

Последним статистически достоверным фактором, влияющим на возникновение рецидивов, является наличие «санитарных» полостей в конце ОКЛ ($p < 0,001$) (рис. 6). Средний срок наступления феномена у пациентов с «санитарными» полостями в легких равен

- **Рисунок 3.** Функции безрецидивной выживаемости у пациентов, имеющих жалобы при поступлении и без них
- **Figure 3.** Relapse-free survival functions for patients with and without complaints upon admission



- **Рисунок 5.** Функции безрецидивной выживаемости у пациентов, в анамнезе которых пребывание в местах лишения свободы и без
- **Figure 5.** Functions of relapse-free survival in patients with and without a history of stay in places of detention



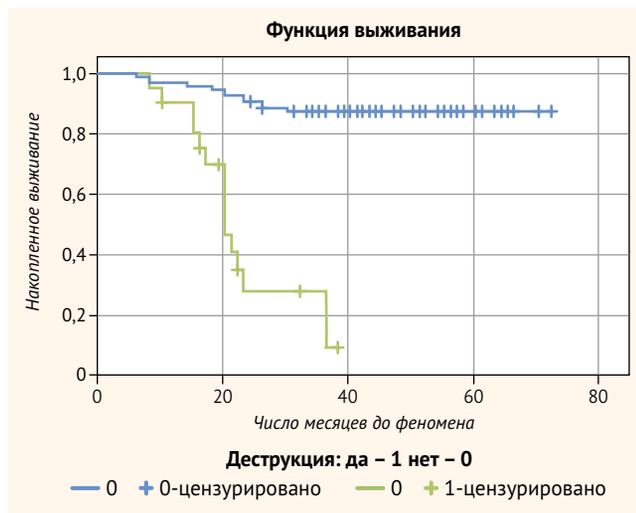
23,1 ± 2,2 мес., OR = 23,140, 95% ДИ 18,897–27,382, у пациентов без полостей на конец ОКЛ – 65,4 ± 1,8 мес., OR = 65,379, 95% ДИ 61,838–68,920.

При изучении оставшихся факторов (возраст пациента, спектр лекарственной устойчивости МБТ, наличие деструктивных изменений на момент выявления заболевания, применявшееся оперативное лечение) достоверного влияния на наступление рецидивов заболевания не выявлено ($p > 0,05$).

Многофакторный анализ проводился с помощью регрессионной модели Кокса, которая оценивает шансы

● **Рисунок 6.** Кривые выживаемости пациентов в зависимости от сохранения остаточных полостей в легких к концу основного курса лечения

● **Figure 6.** Patient survival curves depending on the preservation of residual cavities in the lungs at the end of the main course of treatment



● **Таблица.** Статистическая значимость изучаемых переменных

● **Table.** Statistical significance of the studied variables

Исследуемые переменные	Значение	Значимость (p)
МЛУ – 1, ШЛУ – 0	0,989	0,320
Отрыв во время основного курса лечения – 1, нет – 0	3,663	0,056
Перхлорон, бедаквилин, линезолид – 1, без их включения – 0	3,615	0,057
Оперативное лечение – 1, нет – 0	0,063	0,801
Жалобы при поступлении: есть – 1, нет – 0	7,206	0,007
ВИЧ: да – 1, нет – 0	12,899	0,001
Пребывание в местах лишения свободы: да – 1, нет – 0	20,409	0,001
Пол пациента: ж. – 1, м. – 2	4,820	0,028
Возраст	0,424	0,515
Деструкция при выявлении: есть – 1, нет – 0	2,094	0,148
Остаточные полости в конце ОКЛ: есть – 1, нет – 0	51,639	0,001

Примечание. МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ОКЛ – основной курс лечения.

более раннего наступления рецидива у пациентов изучаемой группы по сравнению с контрольной группой. Достоверно значимыми факторами, влияющими на рецидив лекарственно-устойчивого туберкулеза, оказались: мужской пол, сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция), пребывание в МЛС, наличие симптомов интоксикации при выявлении, а также сохранение остаточных полостей в легких к концу ОКЛ (табл., рис. 7).

Дальнейшее построение модели многофакторной регрессии Кокса прямым пошаговым методом (условным LR) показало, что наибольшую значимость имеют два критерия: пребывание в МЛС и сохранение остаточных полостей к окончанию ОКЛ.

Отдельно были изучены функции выживаемости и риска. Под методами оценки выживаемости понимается изучение закономерности появления ожидаемого события (в нашем исследовании – рецидива) у представителей наблюдаемой выборки во времени. Функция выживаемости – это накопленная (или кумулятивная) доля пациентов, у которых феномен не случился к началу соответствующего временного интервала. Чем больше месяцев прошло до феномена (рецидива), тем ниже значение накопленного выживания.

На рис. 8 наглядно продемонстрировано, что при изучении всех переменных, включенных в анализ, к 20-му и 22-му мес. лечения резко падает уровень накопленного выживания, безрецидивного течения. Следующие «критичные» падения наблюдаются к 26-му и 36-му мес. наблюдения.

Соответственно, при изучении всех переменных, включенных в исследование, уровень накопленного риска резко возрастает к 20, 22, 26 и 36-му мес. наблюдения (рис. 9).

Суммируя данные многофакторной модели Кокса и анализа выживаемости Каплана – Майера, можно

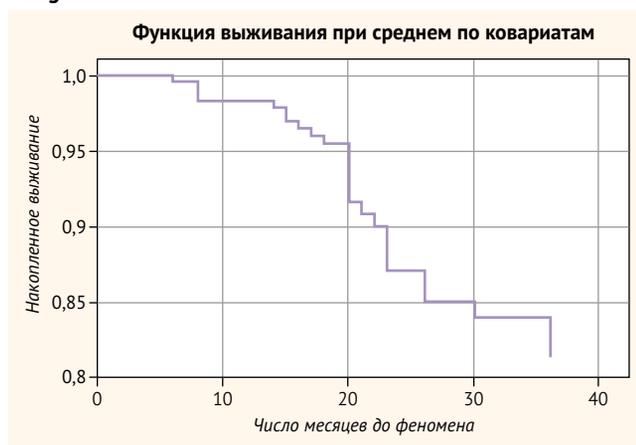
● **Рисунок 7.** Значение изучаемых переменных

● **Figure 7.** Value of the studied variables



ОКЛ – основной курс лечения; ПТП – противотуберкулезные препараты; МЛС – места лишения свободы.

● **Рисунок 8.** Функция выживаемости по всем переменным
● **Figure 8.** Survival function for all variables

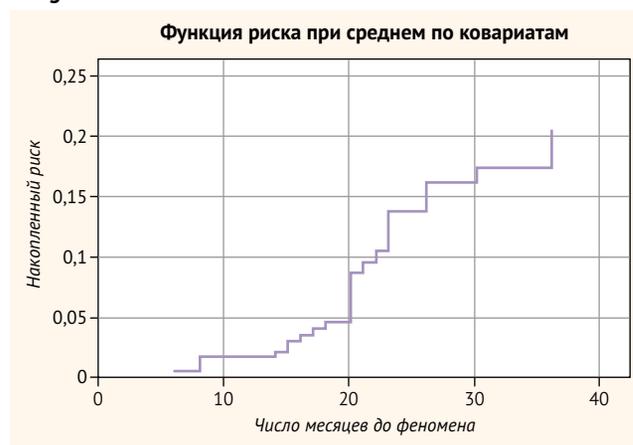


выделить факторы риска, принимающие участие в генезе возникновения рецидива туберкулеза. Типичный портрет пациента с рецидивом лекарственно-устойчивого туберкулеза легких: ВИЧ-инфицированный мужчина с тонкостенными полостями в легких на момент окончания основного курса лечения, ранее пребывавший в пени-тенциарных учреждениях, имеющий симптомы интоксикации на момент выявления заболевания. Таким образом, при изучении всех факторов риска, включенных в анализ, уровень накопленного риска возрастает к 20, 22, 26 и 36-му мес. лечения (рис. 9).

ВЫВОДЫ

Основной курс лечения (интенсивная и фаза продолжения) закончили и курс лечения был признан эффективным у 86 (72,3%): в ОГ – у 34 (85,0%) человек, в КГ – у 52 (65,8%) человек ($p < 0,01$). Все пациенты, закончившие курс терапии, были переведены в 3-ю группу диспансерного учета (ГДУ) с диагнозом «клиническое излечение». В группе пациентов, получивших препараты

● **Рисунок 9.** Функция риска по всем переменным
● **Figure 9.** Risk function for all variables



перхлорзон, бедаквилин, линезолид в комплексной терапии, достоверно реже возникали рецидивы туберкулеза в легких (14,7%) по сравнению с группой получавших стандартную терапию (без применения перечисленных выше препаратов; 42,3%).

Обобщая данные многофакторной модели Кокса и анализа выживаемости Каплана – Майера, можно выделить факторы риска, влияющие на возникновение рецидива туберкулеза.

Наиболее значимые факторы риска, влияющие на отдаленные результаты лечения и возникновение рецидива болезни у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ: наличие остаточных, тонкостенных полостей без выделения МБТ к окончанию основного курса химиотерапии, мужской пол, сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция), пребывание в МЛС в анамнезе, позднее выявление заболевания, в т. ч. деструктивные формы туберкулеза.

Поступила / Received 08.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2023
Принята в печать / Accepted 21.09.2023

Список литературы / References

1. Ставицкая НВ, Фелькер ИГ, Жукова ЕМ, Тлиф АИ, Докторова НП, Кудлай ДА. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(7):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
2. Тихонова ЛЮ, Соколова ВВ, Тарасюк ИА, Екименко АМ, Черенкова МА, Кудлай ДА. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
3. Тихонова ЛЮ, Соколова ВВ, Тарасюк ИА, Екименко АМ, Черенкова МА, Кудлай ДА. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
4. Голубчиков ПН, Крук ЕА, Мишустин СП, Петренко ТИ, Кудлай ДА. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в т. ч. с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(8):38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
5. Golubchikov PN, Kruk EA, Mishustin SP, Petrenko TI, Kudlay DA. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
6. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips P, Chiang Chen-Yuan et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;9(15):353. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-353>.
7. Lee M, Mok J, Kim DK, Shim TS, Koh W-J, Jeon D et al. Delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide for the treatment of patients with fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs, MDR-END): study protocol for a phase II/III, multicenter, randomized, open-label clinical trial. *Trials*. 2019;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3053-1>.
8. Филинук ОВ, Фелькер ИГ, Янова ГВ, Буйнова ЛН, Колоколова ОВ. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(1):20–26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26>.

- Filinyuk OV, Felker IG, Yanova GV, Buinova LN, Kolokolova OV. Risk factors for ineffective chemotherapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(1):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26>.
7. Стрельцова ЕН, Тарасова ЛГ, Сайфулин МХ, Аверенкова НС. Туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(5):176–177. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/485>.
 8. Strelcova EN, Tarasova LG, Sajfulin MH, Averenкова NS. Tuberculosis caused by multidrug-resistant mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(5):176–177. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/485>.
 9. Gelmanova IY, Khan AF, Becerra MC, Zemlyanaya NA, Unakova IA, Andreev YG et al. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(4):399–405. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0415>.
 10. Luzze H, Johnson DF, Dickman K, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Eisenach K et al. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1–2 years post treatment in urban Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):361–367. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0692>.
 11. Мухтаров ДЗ, Саидова ШМ, Каландарова ЛН, Сабиров ШЮ, Нейматов ОН. Ближайшие и отдаленные результаты лечения множественно устойчивого туберкулеза легких. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2017;(8):30–32. Режим доступа: <http://science-journal.kg/ru/journal/1/archive/7988>.
 12. Muhtarov DZ, Saidova SM, Kalandarova LN, Sabirov SY, Nematov ON. Immediate and long-term results of treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Science, New Technologies and Innovations in Kyrgyzstan*. 2017;(8):3–32. (In Russ.) Available at: <http://science-journal.kg/ru/journal/1/archive/7988>.
 13. Яблонский П, Виноградова ТИ, Левашев ЮН, Павлова МВ, Зильбер ЭК, Старшинова АА и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(1):42–48. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2016/1/cm-ac-2016-t18-n1-p042/cm-ac-2016-t18-n1-p042.pdf>.
 14. Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Levashev YuN, Pavlova MV, Zilber EK, Starshinova AA et al. Nonclinical and Clinical Studies of the New Anti-Tuberculosis Drug Perchlozone®. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2016;18(1):42–48. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2016/1/cm-ac-2016-t18-n1-p042/cm-ac-2016-t18-n1-p042.pdf>.
 15. Абилябаева АА, Тарабаева АС, Охас ИМ, Куашова ДК, Хаертынова ИМ, Шуралев ЭА. Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(10):30–36. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36>.
 16. Abilbaeva AA, Tarabaeva AS, Okhas IM, Kuashova DK, Khaertynova IM, Shuralev EA. Factors associated with tuberculosis relapses development. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(10):30–36 (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36>.
 17. Баласанянц ГС. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквиллина. *Пульмонология*. 2022;32(1):103–108. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-103-108>.
 18. Balasaniants GS. Effectiveness of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-103-108>.
 19. Marjani M, Baghaei P, Tabarsi P, Shamaei M, Mansouri D, Masjedi MR, Velayati A. Drug resistance pattern and outcome of treatment in recurrent episodes of tuberculosis. *East Mediterr Health J*. 2012;18(9):957–961. <https://doi.org/10.26719/2012.18.9.957>.
 20. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1701462. <https://doi.org/10.1183/13993003.01462-2017>.
 21. Ahmad I, Jadhav H, Shinde Y, Jagtap V, Girase R, Patel H. Optimizing Bedaquiline for cardiotoxicity by structure based virtual screening, DFT analysis and molecular dynamic simulation studies to identify selective MDR-TB inhibitors. *In Silico Pharmacol*. 2021;9(1):23. <https://doi.org/10.1007/s40203-021-00086-x>.
 22. Голубчиков ПН, Петренко ТИ, Щегерцов ДЮ, Степанова ЕП, Правдина ИИ, Першина ИЮ. Непосредственные и отдаленные результаты коротких режимов химиотерапии, основанных на применении бедаквиллина, у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(4):72–79. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79>.
 23. Golubchikov PN, Petrenko TI, Schegertsov DYU, Stepanova EP, Pravdina II, Pershina IYu. Immediate and Postponed Results of Short-Course Chemotherapy Regimens Containing Bedaquiline in Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(4):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79>.
 24. Омельчук ДЕ, Краснов ДВ, Петренко ТИ, Большакова ИА, Дюрлюкова АА. Влияние множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на исходы резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(1):41–47. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-41-47>.
 25. Omelchuk DE, Krasnov DV, Petrenko TI, Bolshakova IA, Dyurlyukova AA. Impact of Multiple Drug Resistant Tuberculous Mycobacteria on the Outcomes of Lung Resection for Fibrous Cavernous Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(1):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-41-47>.
 26. Васильева ИА, Самойлова АГ, Зимина ВН, Ловачева ОВ, Абрамченко АВ. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):8–12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
 27. Vasilyeva IA, Samoylova AG, Zimina VN, Lovacheva OV, Abramchenko AV. Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
 28. Бурмистрова ИА, Ловачева ОВ, Самойлова АГ, Васильева ИА. Рецидив туберкулеза легких у больных с изониазид-резистентным туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(3):37–43. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-37-43>.
 29. Burmistrova IA, Lovacheva OV, Samoylova AG, Vasilyeva IA. Relapse of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Resistance to Isoniazid. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(3):37–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-37-43>.
 30. Мышкова ЕП, Петренко ТИ, Колпакова ТА. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(5):35–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>.
 31. Myshkova EP, Petrenko TI, Kolpakova TA. Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(5):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>.
 32. Старшинова АА, Назаренко ММ, Беляева Е, Кудлай ДА, Павлова МВ, Яблонский ПК. Эффективность применения бедаквиллина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(5):56–63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>.
 33. Starshinova AA, Nazarenko MM, Belyaeva EN, Kudlay DA, Pavlova MV, Yablonskiy PK. Efficacy of using bedaquiline in treatment of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(5):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>.
 34. Лисовский СН, Вострокнутов МЕ, Михайлова Ю, Стерликов СА, Пономарев СБ. Причины неопределенных исходов курса химиотерапии у больных туберкулезом легких в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):11–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-11-15>.
 35. Lisovsky SN, Vostroknutov ME, Mikhaylova YuV, Sterlikov SA, Ponomarev SB. Causes of Uncertain Chemotherapy Outcomes in Patients with Pulmonary Tuberculosis Treated in Penitentiary Institutions of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(9):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-11-15>.
 36. Филинок ОВ, Щегерцов ДЮ, Кабанец НН, Амичба ДЭ. Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквиллина. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):40–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>.
 37. Filinyuk OV, Schegertsov DYU, Kabanets NN, Amichba DE. Tolerability and Efficacy of Chemotherapy Containing Bedaquiline in Patients with Multiple Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(9):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>.
 38. Лапшина ИС, Цыбикова Э, Котловский МЮ. 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>.
 39. Lapshina IS, Tsybikova EB, Kotlovskiy MYu. 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>.
 40. Гаيدا А, Абрамченко А, Романова МИ, Тоичкина ТВ, Бурыхин ВС, Борисов СЕ и др. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(12):44–53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>.
 41. Gayda AI, Abramchenko AV, Romanova MI, Toichkina TV, Burykhin VS, Borisov SE et al. Justification of Chemotherapy Duration in Patients with Multiple and Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis in the Russian

- Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(12):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>.
27. Лапшина И, Салихов БУ, Мыакишева ТВ, Костромцов СВ, Парамонов АВ, Андреев ВА. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(10):28–32. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32>.
Lapshina IS, Salikhov BU, Myakisheva TV, Kostromtsov SV, Paramonov AV, Andreev VA. Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(10):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32>.
28. Аллилуев АС, Филинюк ОВ, Шнайдер ЕЕ, Голубчиков ПН, Амичба ДЭ. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(11):21–26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>.
Alliluev AS, Filinyuk OV, Shnyder EE, Golubchikov PN, Amichba DE. Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(11):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>.
29. Морозова ТИ, Докторова НП, Отпущенникова ОН, Николенко НЮ Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. *Медицинский совет*. 2022;(4):90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.
Morozova TI, Doktorova NP, Otpushchennikova ON, Nikolenko NYu. Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Павлова, О.В. Лушина

Концепция и дизайн исследования – О.В. Лушина, М.В. Павлова

Написание текста – О.В. Лушина, М.В. Павлова

Сбор и обработка материала – О.В. Лушина

Обзор литературы – О.В. Лушина, А.И. Анисимова

Перевод на английский язык – А.И. Анисимова, Л.И. Арчакова

Анализ материала – О.В. Лушина, М.В. Павлова

Статистическая обработка – О.В. Лушина, А.И. Анисимова

Редактирование – М.В. Павлова, П.К. Яблонский, Л.И. Арчакова

Утверждение окончательного варианта статьи – П.К. Яблонский, О.В. Лушина, М.В. Павлова, А.И. Анисимова

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria V. Pavlova, Olesaj V. Lushina

Study concept and design – Olesaj V. Lushina, Maria V. Pavlova

Text development – Olesaj V. Lushina, Maria V. Pavlova

Collection and processing of material – Olesya V. Lushina

Literature review – Olesaj V. Lushina, Anastasiia I. Anisimova

Translation into English – Anastasiia I. Anisimova, Liudmila I. Archakova

Material analysis – Olesaj V. Lushina, Maria V. Pavlova

Statistical processing – Olesaj V. Lushina, Anastasiia I. Anisimova

Editing – Maria V. Pavlova, Petr K. Yablonskiy, Lyudmila I. Archakova

Approval of the final version the article – Maria V. Pavlova, Petr K. Yablonskiy, Olesaj V. Lushina, Anastasiia I. Anisimova

Информация об авторах:

Павлова Мария Васильевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; mv@spbniif.ru

Лушину Олеся Викторовна, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; врач-фтизиатр, Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3; 191343, Россия, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16а; lavina666@mail.ru

Анисимова Анастасия Ильинична, ординатор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; anisimova_59@mail.ru

Арчакова Людмила Ивановна, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; spbniif_a@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович, д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; glhirurg2@mail.ru

Information about the authors:

Maria V. Pavlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; mv@spbniif.ru

Olesaj V. Lushina, Postgraduate Student, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; Phthisiatrician, Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3; 16a, Studencheskaya St., St Petersburg, 191343, Russia; lavina666@mail.ru

Anastasiia I. Anisimova, Resident, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; anisimova_59@mail.ru

Liudmila I. Archakova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; spbniif_a@mail.ru

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; Vice-Rector for Medical Activities, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; glhirurg2@mail.ru

Распространенность резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом

А.В. Лямин, М.О. Золотов[✉], m.o.zolotov@gmail.com, О.В. Кондратенко, Е.А. Максимова, Д.Д. Исмагуллин, П.В. Бочкарева
Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Нарушение эвакуации мокроты у больных муковисцидозом (МВ) приводит к персистенции микроорганизмов. Наиболее часто из мокроты у пациентов с МВ выделяют следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* и др. Для терапии инфекций, вызванных синегнойной палочкой, применяют следующие группы антибиотиков: аминогликозиды, карбапенемы, полимиксины, цефалоспорины, фторхинолоны, ингибиторозащищенные пенициллины и фосфомицин.

Цель. Определить устойчивость к антимикробным препаратам синегнойной палочки, выделенной из различных локусов от больных МВ.

Материалы и методы. Был проведен анализ 87 результатов микробиологического исследования мокроты, биоматериала со слизистой оболочки задней стенки глотки и носа.

Результаты и обсуждение. У 4,6% обследованных взятие биоматериала проводилось со слизистой оболочки носа, у 35,6% – со слизистой оболочки задней стенки глотки, у 59,8% выполняли исследование мокроты. Наименьший уровень резистентности был зарегистрирован у штаммов, выделенных из полости носа. У микроорганизмов, высеянных с задней стенки глотки, был зарегистрирован более высокий уровень устойчивости к антибиотикам. Данные чувствительности изолятов из мокроты были схожи с результатами микробиологического исследования мазка с задней стенки глотки. Наибольший уровень резистентности зарегистрирован к аминогликозидам (19,3%) и карбапенемам (14,8%). Также 12,5% изолятов синегнойной палочки были устойчивы к колистиметату натрия, 10,2% – к фторхинолонам. Самый низкий уровень нечувствительности был выявлен к цефалоспорином (5,7%) и защищенным бета-лактамам (4,5%). Обращает внимание растущая резистентность к колистиметату натрия (12,5%), в проведенных ранее клинических испытаниях устойчивость к нему не превышала 1,4%. Выявленная тенденция к снижению чувствительности, на наш взгляд, связана с большей частотой применения антибиотика и его качеством.

Заключение. Хроническая синегнойная инфекция у больных МВ способствует более тяжелому течению заболевания и повышает риск развития осложнений.

Ключевые слова: муковисцидоз, синегнойная палочка, резистентность, антибиотик, колистин

Для цитирования: Лямин АВ, Золотов МО, Кондратенко ОВ, Максимова ЕА, Исмагуллин ДД, Бочкарева ПВ. Распространенность резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2023;17(20):114–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-346>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence of antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis

Artem V. Lyamin, Maxim O. Zolotov[✉], m.o.zolotov@gmail.com, Olga V. Kondratenko, Elena A. Maksimova, Danir D. Ismatullin, Polina V. Bochkareva

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Violation of sputum evacuation in patients with cystic fibrosis leads to the persistence of microorganisms. Most often, the microorganisms are isolated from sputum in patients with cystic fibrosis: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, etc. For the treatment of infections caused by *P. aeruginosa*, the following groups of antibiotics are used: aminoglycosides, carbapenems, polymyxins, cephalosporins, fluoroquinolones, inhibitor-protected penicillins and fosfomycin.

Aim. To the study is to determine antimicrobial resistance in *P. aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. An analysis of 87 results of sputum, biomaterial from the posterior wall of the pharynx and nose was made.

Results and discussion. Biomaterial was taken from the nasal in 4.6% cases, from the posterior pharyngeal wall in 35.6% and sputum in 59.8%. The lowest level of resistance was registered in strains isolated from the nasal cavity. Microorganisms isolated from the posterior pharyngeal wall showed a higher level of antibiotic resistance. The sensitivity data of sputum isolates were similar to the results from the posterior pharyngeal wall. The highest level of resistance was obtained to aminoglyco-

sides (19.3%) and carbapenems (14.8%). In addition, 12.5% of *P. aeruginosa* isolates were resistant to sodium colistimethate, 10.2% to fluoroquinolones. The lowest level of insensitivity was found to cephalosporins (5.7%) and protected beta-lactams (4.5%). The revealed trend of decreasing sensitivity, in our opinion, is associated with a greater frequency of antibiotic use. **Conclusion.** Chronic *P. aeruginosa* infection in patients with CF contributes to a more severe course of the disease and increases the risk of complications.

Keywords: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, resistance, antibiotic, colistin

For citation: Lyamin AV, Zolotov MO, Kondratenko OV, Maksimova EA, Ismatullin DD, Bochkareva PV. Prevalence of antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-346>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся поражением желез внешней секреции, а также жизненно важных органов и систем [1]. Мутации гена *CFTR* приводят к синтезу дефектного белка – трансмембранного регулятора проводимости МВ, который является хлоридным каналом и регулирует транспорт ионов в клетку. Трансмембранный регулятор МВ расположен на апикальной поверхности мембраны эпителиальных клеток протоков желез внешней секреции (слюнных, поджелудочной железы), околоносовых пазух, бронхов, кишечника и др. Нарушение проницаемости для ионов хлора увеличивает вязкость продуцируемого секрета, что препятствует его эвакуации и обуславливает развитие хронического воспаления [2].

Проявления МВ характеризуются поражением легких, синуситами, экзокринной недостаточностью функции поджелудочной железы, которая приводит к синдрому мальабсорбции, гипотрофии, билиарному циррозу и сахарному диабету [3]. Нарушение эвакуации мокроты приводит к персистенции микроорганизмов, развитию хронического инфекционного воспаления, прогрессирующей обструкции мелких дыхательных путей и бронхоэктазам. В околоносовых пазухах также возникает обструкция соустьев вязким секретом, что способствует колонизации слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой [4], что также повышает риск инфицирования нижних дыхательных путей.

Наиболее часто у пациентов с МВ из мокроты выделяют следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* и др. [5, 6]. При этом популяция основных возбудителей хронической инфекции легких меняется на протяжении жизни пациента [7]. Если в начале заболевания высевается *S. aureus*, то со временем доминирует *P. aeruginosa*. Одной из причин этого является микрорезволюция возбудителя, которая возникает в результате приобретения микроорганизмами мобильных генетических элементов и изменчивости хромосомных генов [8]. Также возможна смена штамма внутри одного вида, когда один изолят генетически и фенотипически отличается от предшественника.

P. aeruginosa – неферментирующая грамотрицательная бактерия, которая устойчива к широкому спектру

антибактериальных препаратов и не требовательна к условиям культивирования [9]. Синегнойная палочка имеет различные факторы патогенности. Так, липополисахариды наружной мембраны являются эндотоксином, которой провоцирует симптомы интоксикации, возникающие при разрушении клеточной стенки. Также липополисахарид стимулирует синтез активных форм кислорода и муцина, что приводит к более тяжелому течению МВ [10]. Кроме того, *P. aeruginosa* образует биопленки, которые провоцируют развитие устойчивости к антибиотикам, дезинфицирующим средствам и факторам иммунной системы [11]. За счет жгутиков и пилей IV типа микроорганизм может осуществлять хемотаксис и прикрепляться к эпителию дыхательных путей [12].

P. aeruginosa обладает пятью секреторными системами, которые выделяют широкий спектр токсинов и гидролитических ферментов для повреждения клеток и тканей хозяина, наиболее важная из которых – секреторная система 3-го типа – используется для повреждения иммунной системы [13]. Для удовлетворения потребности в железе микроорганизм синтезирует сидерофор пиовердин, который захватывает ионы железа из окружающей среды и доставляет их в клетку [14].

Чувство кворума (Quorum Sensing – QS) имеет решающее значение для обеспечения межклеточной коммуникации и адаптации к изменениям окружающей среды, особенно в биопленке. *P. aeruginosa* имеет четыре системы QS (Las, Rhl, Pqs и Iqs), которые иерархически связаны между собой. Это позволяет адаптироваться и быстро реагировать на внешние раздражители, что обеспечивает устойчивость к воздействию факторов окружающей среды [15].

Несмотря на выраженную воспалительную реакцию, которую вызывает синегнойная палочка, микроорганизму удается длительно персистировать в дыхательных путях у больных МВ [16]. Повышенная вязкость секрета дыхательных путей одновременно с неспособностью ресничек эффективно эвакуировать слизь приводит к хронической синегнойной инфекции. Кроме того, штаммы *P. aeruginosa* способны изменять фенотипические свойства, что обеспечивает долгосрочную колонизацию и возникновение резистентных инфекций. Так, микроорганизм теряет жгутики, снижает интенсивность метаболических процессов, увеличивает число пилей на поверхности клетки, активно продуцирует полисахариды и демонстрирует повышенную способность

к образованию биопленок [17]. Полученные от пациентов с хронических инфекциями изоляты часто демонстрируют снижение бактериальной иммуногенности [18].

Для терапии инфекций, вызванных синегнойной палочкой, применяют следующие группы антибиотиков:

- аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин);
- карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем);
- монобактамы (азтреонам);
- полимиксины (полимиксин В, колистиметат натрия);
- цефалоспорины (цефтазидим, цефепим, цефтолозан + тазобактам);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин);
- ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины (пиперациллин + тазобактам, тикарциллин + клавуланат);
- фосфомицин [19].

При этом *P. aeruginosa* имеет природную устойчивость к аминопенициллинам, большинству цефалоспоринов, тетрациклином, глицилциклином и эртапенему. Резистентность к бета-лактамам достигается за счет снижения проницаемости клеточной стенки, эффлюкса антибиотика или продукции металло-бета-лактамаз, которые разрушают практически все бета-лактамы (кроме азтреонама).

В Российской Федерации было проведено несколько исследований чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам. В многоцентровом исследовании «МАРАФОН 2015–2016», в котором проводилось определение чувствительности госпитальных штаммов, был продемонстрирован высокий уровень устойчивости к антисинегнойным цефалоспорином (более 50%) [20]. Устойчивость к цефтазидиму + авибактаму составила 41,6%. У 41,5% выявлена нечувствительность к азтреонаму. Резистентными к имипенему были 67,5% изолятов, к меропенему – 55,5%, а к ципрофлоксацину – 63,3%. Устойчивость к аминогликозидам (гентамицину, тобрамицину и амикацину) обнаружена у 47,7–56,3% штаммов. Высокую активность проявляли полимиксины: доля резистентных изолятов к колистиметату натрия составила 1,4%. Продуценты металло-бета-лактамаз проявляли высокую устойчивость ко всем антибиотикам, кроме азтреонама (49%) и полимиксинов (0%).

Также было проведено исследование чувствительности *P. aeruginosa*, выделенных из мокроты больных МВ [21]. За период с 2000 по 2015 г. не было выделено ни одного изолята, устойчивого к колистиметату натрия или полимиксину В. Наименьшая чувствительность отмечена для цефепима (45,2–59,3%), гентамицина (46,0–58,0%) и левофлоксацина (51,1–64,9%). Меропенем был активен в отношении 65,1–82,0% выделенных штаммов. Авторы исследования делают вывод, что наиболее активными антисинегнойным антибиотиками являются колистиметат натрия, карбапенемы (имипенем и меропенем), пиперациллин + тазобактам, цефтазидим, тобрамицины, ципрофлоксацин.

Таким образом, *P. aeruginosa* способна длительно персистировать у больных МВ, что приводит к ухудшению течения заболевания, а широкая распространенность резистентных штаммов вызывает большие сложности в лечении данной группы пациентов.

Цель – определить устойчивость к антимикробным препаратам синегнойной палочки, выделенной из различных локусов от больных МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ 87 результатов микробиологического исследования мокроты, биоматериала со слизистой оболочки задней стенки глотки и носа. Образцы были получены из 24 регионов Российской Федерации и Республики Казахстан. Взятие материала проводили в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005). Посев биоматериала проводили на следующие питательные среды: среда Сабуро (HiMedia, Индия), универсальные хромогенные среды (HiMedia, Индия). Для *P. aeruginosa* применяли 5% кровяной агар (HiMedia, Индия), шоколадный агар (HiMedia, Индия) [22]. Культивирование микроорганизмов проводили на питательных средах в CO₂-инкубаторе MCO-18AC (Sanyo Electric Co., Ltd, Япония). Идентификация выделенных штаммов велась методом MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Всего было идентифицировано 282 штамма микроорганизмов.

Чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом в соответствии с клиническими рекомендациями [23]. В исследовании использовались коммерческие диски (BioRad Laboratories, Inc., США). При изучении антибиотикорезистентности исследуемые штаммы засеивали на агар Мюллера – Хинтона (BioRad Laboratories, Inc., Франция), определение размера зоны задержки роста микроорганизма проводилось с помощью штангенциркуля. В зависимости от размера зоны ингибиции, согласно клиническим рекомендациям, культуры были разделены на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные. Определялась чувствительность к следующим антибиотикам: цефалоспорины (цефтазидим, цефепим), ингибиторозащищенные бета-лактамы (пиперациллин + тазобактам, цефтазидим + авибактам), карбапенемы (имипенем, меропенем), аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), полимиксины (колистиметат натрия).

Определение минимальной подавляющей концентрации колистиметата натрия проводили методом разведений в бульоне с помощью стандартных дисков с антибиотиком (BioRad Laboratories, Inc., США) [24]. В предварительно подготовленные пробирки, содержащие бульон Мюллера – Хинтона (BioRad Laboratories, Inc., Франция), погружали 1, 2 или 4 диска (концентрация антибиотика 1, 2, 4 мг/л соответственно). Также использовалась контрольная пробирка, не содержащая антибиотик. Далее в пробирки добавляли микробную суспензию *P. aeruginosa*. В качестве контроля использовались штаммы *Escherichia coli*, чувствительный к колистиметату натрия, и *Proteus mirabilis*, резистентный к колистиметату натрия. Первая пробирка с видимым отсутствием роста определялась как минимальная подавляющая концентрация.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 4,6% обследованных взятие биоматериала проводилось со слизистой оболочки носа, у 35,6% – со слизистой оболочки задней стенки глотки, у 59,8% выполняли исследование мокроты.

Из 87 образцов биоматериала, в которых была выделена синегнойная палочка, только в 10 (11,5%) была выделена монокультура *P. aeruginosa* (рис. 1). В 54,0% проб в качестве сопутствующей микрофлоры были выделены стрептококки (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. parasanguinis*, *S. pseudoparasanguinis*, *S. salivarius*, *S. vestibularis*). У 33,3% обследованных были выделены грибы рода *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*). Золотистый стафилококк был высеян из 32,2% образцов, энтеробактерии (*Citrobacter koseri*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pantoea agglomerans*, *Pantoea dispersa*, *Pantoea septica*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia nematodiphila*, *Serratia ureilytica*) – из 25,3%, *Acinetobacter* spp. (*A. baumannii*, *A. bereziniae*, *A. junii*, *A. lactucae*, *A. pittii*) – из 8,1%. Такие микроорганизмы, как *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus* spp., *B. cepacia*, *Chryseobacterium* spp., *Haemophilus influenzae*, *Nocardia farcinica*, *Rothia mucilaginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus warneri*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, пневмококк, были выделены в единичных случаях.

Наименьший уровень резистентности был зарегистрирован у штаммов, выделенных из полости носа (рис. 2). Только 1 изолят был устойчив к колистиметату натрия. К другим группам антибактериальных препаратов *P. aeruginosa* была чувствительна.

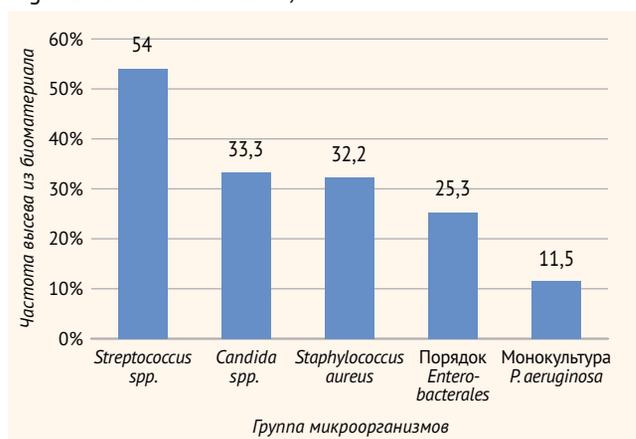
У микроорганизмов, высеянных с задней стенки глотки, был зарегистрирован более высокий уровень устойчивости к антибиотикам (рис. 3). Наибольшая чувствительность обнаружена к защищенным бета-лактамам и цефалоспорином (93,5%). К колистиметату натрия были устойчивы 12,9% микроорганизмов, к фторхинолонам и аминогликозидам – 19,4%. Наибольший уровень резистентности выявлен к карбапенемам (25,8%).

Данные о чувствительности к антибиотикам, полученные при анализе изолятов из мокроты, были схожи с результатами микробиологического исследования мазка с задней стенки глотки (рис. 4). Наиболее высокий уровень чувствительности отмечен к защищенным бета-лактамам, колистиметату натрия, фторхинолонам и цефалоспорином. Резистентность к карбапенемам составила 9,6%. Наибольший уровень резистентности был выявлен к препаратам из группы аминогликозидов.

При анализе результатов чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам независимо от локуса обнаружения были получены следующие результаты (рис. 5). Наибольший уровень резистентности зарегистрирован к аминогликозидам (19,3%) и карбапенемам (14,8%). Также 12,5% изолятов синегнойной палочки были устойчивы к колистиметату натрия, к фторхинолонам – 10,2%. Самый низкий уровень нечувствительности был выявлен к цефалоспорином (5,7%) и защищенным бета-лактамам (4,5%).

● **Рисунок 1.** Частота высева различных групп микроорганизмов из биоматериала, %

● **Figure 1.** Frequency of seeding of different groups of microorganisms from biomaterial, %



● **Рисунок 2.** Чувствительность изолятов синегнойной палочки, выделенной из полости носа, %

● **Figure 2.** Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the nasal cavity, %



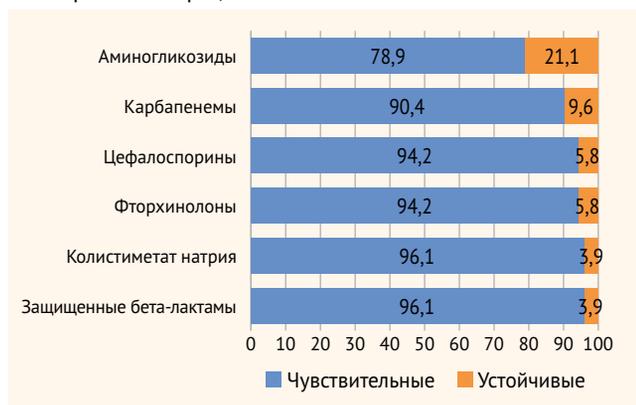
● **Рисунок 3.** Чувствительность изолятов синегнойной палочки, выделенных со слизистой оболочки задней стенки глотки, %

● **Figure 3.** Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the posterior pharyngeal wall mucosa, %



Обращает на себя внимание, что ко всем исследуемым группам антибиотиков были чувствительны 75,0% изолятов *P. aeruginosa*, выделенных из полости носа, 64,5% микроорганизмов, высеянных с задней стенки глотки, и 76,9% штаммов из мокроты.

- **Рисунок 4.** Чувствительность изолятов синегнойной палочки, выделенных из мокроты, %
- **Figure 4.** Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from sputum sample, %



- **Рисунок 5.** Чувствительность изолятов синегнойной палочки к разным группам антибиотиков, %
- **Figure 5.** Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to different antibiotic classes, %



ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные подтверждают высокую частоту распространения *P. aeruginosa* у больных МВ [5]. При этом монокультуры высевались только в 11,5% случаев, также в мокроте наиболее часто обнаруживались оральные стрептококки, грибы рода *Candida*, золотистый стафилококк и энтеробактерии. Микст-инфекция может способствовать передаче плазмид между микроорганизмами и расширению спектра антибиотикорезистентности.

Представленные результаты чувствительности *P. aeruginosa* отличаются от данных литературы [20, 21]. Выявлен низкий уровень устойчивости к противосинегнойным цефалоспорином и ингибитор-защищенным пенициллинам. Резистентность к фторхинолонам и карбапенемам варьировала и составила 10,2 и 14,8% соответственно, что также ниже, чем в представленных исследованиях.

Отмечается растущая резистентность к колистиметату натрия (12,5%). В проведенных ранее клинических испытаниях устойчивость к нему не превышала 1,4%. Выявленная тенденция к снижению чувствительности, на наш взгляд, связана с большей частотой применения антибиотика.

При этом чувствительность изолятов, высеянных с задней стенки глотки, была ниже, чем у микроорганизмов из мокроты. Учитывая высокий риск миграции синегнойной палочки со слизистой оболочки верхних дыхательных путей в легкие, необходимо проводить санацию полости носа, околоносовых пазух и зева.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резистентные к антибиотикам микроорганизмы чаще обнаруживались на задней стенке глотки и в мокроте больных МВ. При этом был выявлен наибольший уровень чувствительности выделенных штаммов к защищенным бета-лактамам и цефалоспорином.

Учитывая формирование устойчивости к различным группам препаратов, для эффективной элиминации патогена необходимо регулярное определение чувствительности *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам, проведение микробиологического мониторинга у пациентов.

Поступила / Received 10.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2023
Принята в печать / Accepted 18.09.2023

Список литературы / References

- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2.
- Евстратов АА, Черемисин АЕ, Аббазов РР, Сабирова ДР. Муковисцидоз – многогранная проблема. Обзор литературы и клинические примеры. *Практическая медицина*. 2019;17(6-1):11–14. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-6-11-14>.
Evstratov AA, Cheremisin AE, Abbazov RR, Sabirova DR. Cystic fibrosis as a multisided problem. Literature review and clinical examples. *Practical Medicine*. 2019;17(6-1):11–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-6-11-14>.
- Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021;42(2):55–67. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>.
- Кондратьева ЕИ, Амелина ЕЛ, Чернуха МЮ, Шерман ВД, Красовский СА, Каширская НЮ 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 EI, Amelina EL, Chernukha MYu, Sherman VD, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYu 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>.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):153–195. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>.
Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, Avdeev SN, Polevichenko EV, Belevskiy AS et al. Modern approaches in management of children with cystic fibrosis. *Pediatric Pharmacology*. 2022;19(2):153–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>.
- Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Каширская НЮ, Красовский СА, Старинова МА, Амелина ЕЛ и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023;33(2):171–181. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
Kondratyeva EI, Voronkova AYu, Kashirskaya NYu, Krasovskiy SA, Starinova MA, Amelina EL et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonologiya*. 2023;33(2):171–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
- Яшин СС, Юнусова ЮР, Исакова НВ, Сердобольская ЮВ. Кистозный фиброз (муковисцидоз). *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(5). <https://doi.org/10.17513/spno.32008>.
Yashin SS, Yunusova YuR, Isakova NV, Serdobolskaya YuV. Cystic fibrosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(5). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.32008>.

8. Шагинян ИА, Аветисян ЛР, Чернуха МЮ, Сиянова ЕА, Бурмистров ЕМ, Воронкова АЮ и др. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):340–351. <https://doi.org/10.36488/смаc.2019.4.340-351>. Shaginyan IA, Avetisyan LR, Chernukha MYu, Siyanova EA, Burmistrov EM, Voronkova AYU et al. Epidemiological significance of genome variations in *Pseudomonas aeruginosa* causing chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(4):340–351. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/смаc.2019.4.340-351>.
9. Харченко ЛА. Синегнойная палочка: современные реальности антибактериальной терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2015;(1):164–168. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40240>. Kharchenko LA. *Pseudomonas aeruginosa*: modern realities of antibacterial therapy. *Emergency Medicine*. 2015;(1):164–168. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40240>.
10. Li W, Yan F, Zhou H, Lin X, Wu Y, Chen C et al. *P. aeruginosa* lipopolysaccharide-induced MUC5AC and CLCA3 expression is partly through Duox1 in vitro and in vivo. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063945>.
11. Yan S, Wu G. Can Biofilm Be Reversed Through Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*? *Front Microbiol*. 2019;10:1582. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01582>.
12. Jurado-Martin I, Sainz-Mejias M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3128. <https://doi.org/10.3390/ijms22063128>.
13. Anantharajah A, Mingeot-Leclercq MP, Van Bambeke F. Targeting the Type Three Secretion System in *Pseudomonas aeruginosa*. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(9):734–749. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.05.011>.
14. Козлов АВ, Лямин АВ, Жестков АВ, Гусякова ОА, Халиулин АВ. Обмен железа в бактериальной клетке: от физиологического значения к новому классу антимикробных препаратов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(2):165–170. <https://doi.org/10.36488/смаc.2022.2.165-170>.
15. Kozlov AV, Lyamin AV, Zhestkov AV, Gusyakov OA, Khaliulin AV. Iron metabolism in bacterial cells: from physiological significance to a new class of antimicrobial agents. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(2):165–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/смаc.2022.2.165-170>.
16. Lee J, Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein Cell*. 2015;6(1):26–41. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0100-x>.
17. Riquelme SA, Liimatta K, Wong Fok Lung T, Fields B, Ahn D, Chen D et al. *Pseudomonas aeruginosa* Utilizes Host-Derived Itaconate to Redirect Its Metabolism to Promote Biofilm Formation. *Cell Metab*. 2020;31(6):1091–1106. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.017>.
18. Malone JG. Role of small colony variants in persistence of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis lungs. *Infect Drug Resist*. 2015;8:237–247. <https://doi.org/10.2147/IDR.S68214>.
19. Maldonado RF, Sá-Correia I, Valvano MA. Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40(4):480–493. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw007>.
20. Skleenova EYu, Azizov IS, Shek EA, Эйдельштейн МВ, Козлов РС, Дехнич АВ. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):164–171. <https://doi.org/10.36488/смаc.2018.3.164-171>. Skleenova EYu, Azizov IS, Shek EA, Eidelstein MV, Kozlov RS, Dekhnic AV. *Pseudomonas aeruginosa* in the Russian Federation: the history of one of the most successful nosocomial pathogens. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;20(3):164–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/смаc.2018.3.164-171>.
21. Эйдельштейн МВ, Шек ЕА, Сухорукова МВ, Skleenova EYu, Иванчик НВ, Шайдуллина ЭР и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):160–170. <https://doi.org/10.36488/смаc.2019.2.160-170>. Eidelshstein MV, Shek EA, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Shaydullina ER et al. Antibiotic resistance, carbapenemase production and genotypes nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals Russia: results of a multicenter epidemiological research MARATHON 2015–2016. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):160–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/смаc.2019.2.160-170>.
22. Поликарпова СВ, Кондратьева ЕИ, Шабалова ЛА, Пивкина НВ, Жилина СВ, Воронкова АЮ и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет*. 2016;(15):84–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-84-89>. Polikarpova SV, Kondratyeva EI, Shabalova LA, Pivkina NV, Zhilina SV, Voronkova AYU et al. Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000–2015 years). *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(15):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-84-89>.
23. Laine L, Perry JD, Lee J, Oliver M, James AL, De La Foata C et al. A novel chromogenic medium for isolation of *Pseudomonas aeruginosa* from the sputa of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):143–149. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.11.003>.
24. Козлов РС, Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Иванчик НВ, Skleenova EYu, Романов АВ и др. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: рекомендации МАКМАХ. Версия 2021-01*. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
25. Humphries RM, Green DA, Schuetz AN, Bergman Y, Lewis S, Yee R et al. Multicenter Evaluation of Colistin Broth Disk Elution and Colistin Agar Test: a Report from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *J Clin Microbiol*. 2019;57(11):e01269-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01269-19>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Лямин

Концепция и дизайн исследования – О.В. Кондратенко

Написание текста – М.О. Золотов

Сбор и обработка материала – Е.А. Максимова

Обзор литературы – М.О. Золотов

Перевод на английский язык – М.О. Золотов

Анализ материала – П.В. Бочкарева

Статистическая обработка – Д.Д. Исмагуллин

Редактирование – О.В. Кондратенко, А.В. Лямин

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Кондратенко, А.В. Лямин

Contribution of authors:

Concept of the article – Artem V. Lyamin

Study concept and design – Olga V. Kondratenko

Text development – Maxim O. Zolotov

Collection and processing of material – Elena A. Maksimova

Literature review – Maxim O. Zolotov

Translation into English – Maxim O. Zolotov

Material analysis – Polina V. Bochkareva

Statistical processing – Danir D. Ismatullin

Editing – Olga V. Kondratenko, Artem V. Lyamin

Approval of the final version of the article – Olga V. Kondratenko, Artem V. Lyamin

Информация об авторах:

Лямин Артем Викторович, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Золотов Максим Олегович, к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>; m.o.zolotov@gmail.com

Кондратенко Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий лабораторией образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>; o.v.kondratenko@samsmu.ru

Максимова Елена Анатольевна, ординатор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-1777-8620>; elena.kandrashkina@mail.ru

Исмагуллин Данир Дамирович, к.м.н., врач-бактериолог, заведующий лабораторией культуромных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-4283-907X>; d.d.ismatullin@samsmu.ru

Бочкарева Полина Владимировна, специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0000-6729-1365>; p.v.bochkareva@samsmu.ru

Information about the authors:

Artem V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Maxim O. Zolotov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>; m.o.zolotov@gmail.com

Olga V. Kondratenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>; o.v.kondratenko@samsmu.ru

Elena A. Maksimova, Resident of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1777-8620>; elena.kandrashkina@mail.ru

Danir D. Ismatullin, Cand. Sci. (Med.), Bacteriologist, head of the laboratory of cultural and proteomic research in microbiology, Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4283-907X>; d.d.ismatullin@samsmu.ru

Polina V. Bochkareva, Specialist of the Laboratory of Cultural and Proteomic Research in Microbiology, Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-6729-1365>; p.v.bochkareva@samsmu.ru

Характеристика пациентов старше 18 лет с муковисцидозом в Республике Татарстан

Г.Р. Шакирова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, adeleashakirova02@mail.ru

Э.Д. Гизатуллина¹, <https://orcid.org/0009-0001-7482-0381>, gizatullinaelia@yandex.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49

² Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

Резюме

Введение. Муковисцидоз – наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, жизненно важных органов и систем. В настоящее время продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии.

Цель. Проанализировать результаты комплексного обследования пациентов с муковисцидозом, находящихся под наблюдением пульмонолога в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ Республики Татарстан (РКБ МЗ РТ).

Материалы и методы. Проведен анализ базы данных пациентов с муковисцидозом, старше 18 лет, состоящих на учете в Региональном центре муковисцидоза РТ.

Результаты. На апрель 2023 г. в ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ на учете состояло 47 пациентов старше 18 лет с диагнозом «муковисцидоз». Диагноз установлен на основании положительной потовой пробы и/или генетического исследования. Возраст пациентов от 18 до 39 лет ($26,1 \pm 1,1$ лет). Женщин – 49%, мужчин – 51%. Медиана массы тела – 51,5 кг, роста – 165 см, ИМТ – $18,05 \text{ кг/м}^2$. 25 пациентов (53,2%) имели ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$. Среди пациентов в РТ наиболее частой мутацией является *F508del*. При оценке микробиологического профиля респираторного тракта хроническая инфекция выявлена у 37 пациентов (78,7%). Наиболее часто высевали *Ps. aeruginosa* (66,0%) и *S. aureus* (35,6%). Средние показатели ФЖЕЛ составили $72,6 \pm 4,3\%$ должного, средние показатели ОФВ1 $61,6 \pm 28,1\%$ должного.

Заключение. На территории РТ у пациентов с муковисцидозом мутация *F508del* выявлена у 30 (66,7%) взрослых пациентов, 9 из которых получают таргетную терапию элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с выраженным положительным эффектом. Высокая частота инфицирования *Paeruginosa* (66,0%) и снижение респираторной функции среди взрослых пациентов указывают на более тяжелое течение муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, ген *CFTR*, дорназа альфа, таргетная терапия

Для цитирования: Шакирова ГР, Гизатуллина ЭД. Характеристика пациентов старше 18 лет с муковисцидозом в Республике Татарстан. *Медицинский совет.* 2023;17(20):122–127. <https://doi.org/10.21518/ms2023-381>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of CF patients over 18 years of age in the Republic of Tatarstan

Gulnaz R. Shakirova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, adeleashakirova02@mail.ru

Elvira D. Gizatullina¹, <https://orcid.org/0009-0001-7482-0381>, gizatullinaelia@yandex.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia

² Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Tract St., Kazan, 420064, Republic of Tatarstan, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis is a hereditary disease characterized by the defeat of all exocrine glands, vital organs and systems. Currently, the life expectancy of patients with cystic fibrosis is increasing due to the development of new therapies.

Goal. Analysis of the results of a comprehensive examination of patients with cystic fibrosis under the supervision of a pulmonologist of Republican Clinical Hospital (RCH) of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Materials and methods. The analysis of the database of patients with cystic fibrosis, older than 18 years, registered in the Regional Center of cystic fibrosis of the Republic of Tatarstan (RT).

Results. As of April 2023, 47 patients over the age of 18 with a diagnosis of cystic fibrosis were registered in the RCH of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. The diagnosis was made on the basis of a positive sweat sample and/or a genetic study. The age of patients is from 18 to 39 years (26.1 ± 1.1 years). Women – 49%, men – 51%. Median body weight – 51.5 kg, height – 165 cm, BMI – 18.05 kg/m^2 . 25 patients (53.2%) had a BMI of less than 18.5 kg/m^2 . Among patients in RT, the most common mutation is *F508del*. When assessing the microbiological profile of the respiratory tract, chronic infection was detected in 37 patients (78.7%). *Ps. aeruginosa* (66.0%) and *S.aureus* (35.6%) were the most frequently sown. The average FVC indicators were $72.6 \pm 4.3\%$ predicted values, the average FEV1 indicators were $61.6 \pm 28.1\%$ predicted values.

Conclusion. On the territory of the Republic of Tatarstan in patients with cystic fibrosis, the *F508del* mutation was detected in 30 (66.7%) adult patients, 9 of whom receive targeted therapy elecsacaftor / tezacaftor / ivacaftor+ ivacaftor with a pronounced positive effect. The high incidence of *P. aeruginosa* infection (66.0%) and a decrease in respiratory function among adult patients indicate a more severe course of cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, registry, CFTR gene, dornase alpha, targeted therapy

For citation: Shakirova GR, Gizatullina ED. Characteristics of CF patients over 18 years of age in the Republic of Tatarstan. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-381>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, жизненно важных органов и систем [1, 2]. МВ распространен среди населения всей Земли, в настоящее время насчитывается около 70 000 пациентов с муковисцидозом в мире [3]. Заболевание обусловлено мутацией гена, расположенного в длинном плече 7-й хромосомы, передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Заболевание развивается у лиц, получивших от родителей по одному гену МВ, вероятность рождения у них больного ребенка составляет 25%. Гетерозиготные носители гена МВ – клинически здоровы. Ген *CFTR* (MBTP, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – CFTR) был открыт в 1989 г. Белок MBTP (трансмембранный регулятор проводимости МВ) локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Причиной МВ являются мутации в гене *CFTR*. Мутации гена *CFTR* нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система [4, 5]. В настоящее время описано более 2200 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности¹ [6]. Наиболее часто встречаются мутации (по данным национального регистра): *F508del* (52,61%), *CFTRdele2,3* (6,15%), *E92K* (3,25%), *1677delTA* (2,12%), *3849+10kbC>T* (2,11%), *2143 delT* (2,02%), *2184insA* (1,93%), *W1282X* (1,73%), *L138ins* (1,53%), *N1303K* (1,53%), *G542X* (1,46%) [7]. По состоянию на 24 сентября 2021 г. на сайте международного проекта *CFTR2*² представлено 382 патогенных генетических варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Число пациентов, включенных в Российский регистр на 2021 г., составляет 3969, но по данным

программы «14 высокозатратных нозологий» Минздрава России примерное число пациентов с МВ в Российской Федерации – 4230 [8].

Целью настоящего исследования стал анализ результатов комплексного обследования пациентов с МВ, находящихся под наблюдением пульмонолога ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ Республики Татарстан (РТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ пациентов с МВ, состоящих на учете в Региональном центре муковисцидоза РТ. Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы SPSS 23 в среде Windows 10. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. В качестве порогового значения принято 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно приказу МЗ РТ № 2163 от 08.12.2020 г. «О ведении Федерального регистра, лекарственного обеспечения лиц, больных 14 высокозатратными нозологиями» в условиях многопрофильной Республиканской клинической больницы организован Кабинет муковисцидоза. В РТ 134 пациента с муковисцидозом, из них 47 пациентов (35,1%) старше 18 лет (данные на 27.04.2023). Возраст пациентов с МВ составил в среднем $26,1 \pm 1,1$ года (варьировал от 18 до 39 лет), медиана возраста – 25 лет. Самый старший возраст – 39 лет. Женщины составили 49% (23 пациентки), мужчины – 51% (24 пациента). Средний возраст постановки диагноза – $7,99 \pm 8,6$ года (медиана – 5,0 лет, от 1 мес. до 38 лет). Возраст постановки диагноза: до 1 года жизни диагноз установлен в 42,5% случаев (20 пациентов), до 10 лет – 36,2% (17 пациентов), до 18 лет – 14,9% (7 пациентов), 3 пациентам (6,4%) диагноз МВ установлен в возрасте старше 18 лет. 6 пациентов (26,1%) и 2 пациента (8,3%) имеют 1 и более детей. Среди сопутствующих состояний наиболее часто встречались бронхоэктазы – 93,6% случаев, хроническая панкреатическая недостаточность – 68,1%, синусит – 66,0%, белково-энергетическая недостаточность – 36,2%, реже бронхиальная астма – 12,8%, сахарный диабет – 8,5%. Потребность в кислородной поддержке была у 4 пациентов (8,5%), гастростома – у 1 пациента.

Потовый тест проведен всем пациентам. Средние показатели 1 потовой пробы $95,7 \pm 3,7$ ммоль/л (медиана – 93,0), 2 потовой пробы – $99,01 \pm 3,4$ ммоль/л (медиана – 98,0).

¹ The Cystic Fibrosis Mutation Database. Available at: <https://www.genet.sickkids.on.ca>.

² Международный проект CFTR2. Режим доступа: <https://cftr2.org>.

Нутритивный статус оказывает значительное воздействие на респираторную функцию и продолжительность жизни больных МВ [9–11]. Нутритивный статус пациентов с МВ оценивали с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг) / рост (м²) [12]. Среди пациентов старше 18 лет медиана массы тела составила 51,5 кг, медиана роста – 165 см, медиана ИМТ – 18,05 кг/м² (для мужчин – 19,0 кг/м², для женщин – 17,9 кг/м²). При этом 25 пациентов (53,2%) имели ИМТ менее 18,5 кг/м². По данным Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, показатели нутритивного статуса взрослых составили: медиана массы тела – 54 кг, роста – 168 см, медиана ИМТ – 19,1 кг/м² (для мужчин – 19,4 кг/м², для женщин – 18,7 кг/м²).

Генетическое исследование проведено в 95,7% случаев (не проведено 2 пациентам). Частота генетических вариантов у взрослых пациентов с МВ в РТ представлена в табл. 2. Проведенный анализ показал, что среди обследованных пациентов в РТ, как и в большинстве регионов, наиболее частой мутацией является *F508del*. Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности *F508del* гена *CFTR* в РТ среди взрослых пациентов с МВ составила 66,7%, по стране – 52,61% [7, 8]. Вторым по частоте в России является вариант *CFTRdele2,3* – 6,15%, на третьем – *E92K* (3,2%), в то время как в нашем исследовании второе место по частоте занимают мутации *E92k* и *3849+10kbc->T* (по 8,8%), что сопоставимо с данными по Приволжскому округу (мутация *E92K* – 8,6%) [7].

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ключевым признаком у пациентов с МВ. Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения, прогноз заболевания, качество жизни, общую выживаемость [13, 14]. Инфекционные процессы в легких с генерализацией инфекции и развитием сепсиса в 95% случаев являются причиной летальных исходов у больных МВ [15]. Ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее поражение бронхолегочной системы и прогноз заболевания в целом, остается *P. aeruginosa* [16]. С увеличением возраста пациентов возрастает частота высева *P. aeruginosa* и достигает к 18 годам 60% [15]. Показано, что раннее инфицирование *P. aeruginosa* приводит к статистически достоверному снижению выживаемости пациентов [17]. Надо отметить, что *P. aeruginosa* так же, как и *S. aureus*, встречается у пациентов с МВ в разных регионах России с неодинаковой частотой [18]. В нашем исследовании при оценке микробиологического профиля респираторного тракта хроническая инфекция выявлена у 37 пациентов (78,7%), у 16 пациентов сочетанная инфекция – 2 и более микроба, у 10 пациентов (21,3%) хронической инфекции не выявлено. Микробиологический профиль респираторного тракта взрослых пациентов с МВ в РТ представлен в табл. 3. В РТ наиболее часто у пациентов с МВ высеваля *Ps.aeruginosa* (66,0%) и *S.aureus* (35,6%). В то время как доля взрослых пациентов, инфицированных *Ps.aeruginosa* и *S.aureus*, по стране составила 59,8 и 53,0% соответственно [7].

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с муковисцидозом старше 18 лет в Республике Татарстан

● **Table 1.** Characteristics of CF patients over 18 years of age in the Republic of Tatarstan

Показатели	Всего, n = 47
Средний возраст, годы	26,1 ± 1,1
Национальность:	
• русские, %	43
• татары, %	51
• другие, %	6
Возраст установления диагноза:	
• До года, %	42,5
• До 10 лет, %	36,2
• До 18 лет, %	14,9
• Старше 18 лет, %	6,4
Потовая проба, %	100
Средние значения 1 потовой пробы, ммоль/л	95,7 ± 3,7
Средние значения 2 потовой пробы, ммоль/л	99,01 ± 3,4
Генетический анализ, %	95,7

● **Таблица 2.** Частота генетических вариантов у взрослых пациентов с муковисцидозом в Республике Татарстан

● **Table 2.** Frequency of genetic variants in adult CF patients in the Republic of Tatarstan

Генетический вариант	Частота
Частые мутации не выявлены	8,9% (4 пациента)
<i>F508del</i>	66,7% (30 пациентов)
• гомозигота <i>F508del</i>	26,7% (12 пациентов)
• гетерозигота <i>F508del</i>	40,0% (18 пациентов)
Гетерозигота без <i>F508del</i>	33,3% (15 пациентов)
• <i>3849+10kbc->T</i>	8,8% (4 пациента)
• <i>E92k</i>	8,8% (4 пациента)
• <i>CFTRdele2,3</i>	4,4% (2 пациента)
• <i>L138ins</i>	4,4% (2 пациента)
• <i>3944delGT</i>	2,2% (1 пациент)

● **Таблица 3.** Характеристика микрофлоры респираторного тракта взрослых пациентов с муковисцидозом в Республике Татарстан

● **Table 3.** Characteristics of the respiratory tract microbiota in adult CF patients in the Republic of Tatarstan

Флора	Частота (%)
<i>Ps. aeruginosa</i>	66,0% (31 пациент)
<i>S. aureus</i> (MRSA 1 пациент)	35,6% (16 пациентов)
<i>Achromobacter xiloxidans</i>	12,8% (6 пациентов)
Виды <i>Acinetobacter</i>	2,1% (1 пациент)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2,1% (1 пациент)
<i>Burkholderia cepacian</i>	2,1% (1 пациент)

Спирометрия была проведена всем пациентам. Наличие нарушений ФВД оценивали, если ФЖЕЛ и/или ОФВ1 и/или ОФВ1/ФЖЕЛ менее 80% от должных величин. Спирометрические данные взрослых пациентов с МВ в РТ представлены в *табл. 4*. Средние показатели ФЖЕЛ составили $72,6 \pm 4,3\%$ должного, средние показатели ОФВ1 – $61,6 \pm 28,1\%$ должного, ФЖЕЛ < 80% от д.в. – у 65,9% пациентов, ОФВ1 < 80% от д.в. – у 72,7% пациентов, ОФВ1/ФЖЕЛ < 80% – у 72,7% пациентов. По данным центров МВ г. Москвы, показатели спирометрии взрослых пациентов с МВ: средние значения ОФВ1 – $58,7 \pm 26,9\%$ д.в., ФЖЕЛ – $79,4 \pm 24,7\%$ д.в., ОФВ1/ФЖЕЛ – $61,4 \pm 13,8\%$; обструктивные нарушения выявлены у подавляющего большинства взрослых пациентов с МВ (86%) [19].

В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии и их совершенствованием [2]. В РТ 9 (19,1%) пациентов с МВ старше 18 лет получают таргетную терапию элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ТН Трикафта). В *табл. 5* отмечены клинико-функциональные параметры 5 пациентов, получающих таргетную терапию более 5 мес. Ни у одного пациента за период лечения не было обострений хронической бронхолегочной инфекции. У всех пациентов отмечено снижение потовой пробы, прибавка в весе и прирост показателей спирометрии.

С целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации всем пациентам с МВ рекомендовано проведение муколитической терапии [1, 20]. Одним из таких препаратов является дорназа альфа. Доля лиц, которые принимают дорназу альфа в РФ, составляет 95,1% [8]. В нашем регионе дорназу альфа получают 93,6% больных МВ (не получают препарат 2 пациента с отсутствием клинических проявлений МВ и 1 пациент с лекарственной непереносимостью данного препарата). Препарат Тигераза® (дорназа альфа) хорошо переносится пациентами, нежелательная реакция была отмечена только в одном случае, которая сопровождалась продолжительным сухим кашлем, который не прекращался более 2 ч и не сопровождался отхождением мокроты. Надо отметить, что дорназа альфа занимает особое место среди препаратов группы муколитиков, т. к. помимо муколитического свойства препарат обладает еще противовоспалительным и антибактериальным эффектами [21]. Дорназа альфа действует на все три звена порочного

● **Таблица 4.** Спирометрические данные взрослых пациентов с муковисцидозом

● **Table 4.** Spirometry results in adult CF patients

Показатели ФВД	
ФЖЕЛ, л	$3,07 \pm 0,18$
ФЖЕЛ, %	$72,6 \pm 4,3$
ОФВ1, л	$2,31 \pm 0,19$
ОФВ1, %	$61,6 \pm 4,7$
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	$71,7 \pm 2,3$

круга муковисцидоза – обструкцию, инфекцию и воспаление. Препарат следует считать базовым муколитиком и назначать всем больным МВ сразу после постановки диагноза [2, 22]. Накоплено большое количество данных, которые подтверждают высокую эффективность данного препарата в виде улучшения функции легких, снижения числа обострений у пациентов с МВ [23]. В соответствии с требованиями, предъявляемыми к биоаналогичным лекарственным средствам, проводилось изучение качества, безопасности и эффективности препарата Тигераза®. В ходе сравнительного исследования установлено, что препарат Тигераза® (АО «Генериум», Россия) является биологическим аналогом референтного препарата Пульмозим® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) по показателям фармакокинетики и эффективности при длительном применении в составе комплексной терапии пациентов с МВ. По результатам исследования III фазы было показано, что препарат Тигераза® безопасен и хорошо переносится пациентами с МВ [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории РТ у пациентов с МВ наиболее часто встречаются мутации *F508del*, что соответствует спектру мутаций, зарегистрированному на территории РФ. В 95,7% случаев диагноз МВ подтвержден генетически, у 73,3% – носительство гетерозиготных мутаций. Мутация *F508del* выявлена у 30 (66,7%) взрослых пациентов, 9 из которых на сегодняшний день получают таргетную терапию элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ТН Трикафта) с выраженным положительным эффектом. Отмечена хорошая переносимость препарата Тигераза®, в нашем исследовании нежелательная реакция

● **Таблица 5.** Клинико-функциональные параметры пациентов, получающих таргетную терапию

● **Table 5.** Clinical and functional parameters of patients receiving targeted therapy

Пациент	Длительность приема элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ТН ТРИКАФТА), мес.	Прибавка в весе, кг	Прирост ФЖЕЛ, мл	Прирост ОФВ1, мл	Динамика потового теста, ммоль/л
1	9	+7	+ 1100	+ 600	110...52
2	9	+4	+230	+200	105...59
3	6	+4	+ 540	+440	...-
4	5	+2	+1500	+800	94...43
5	17	+10	+ 700	+1220	130...82

после приема препарата в виде приступа выраженного кашля отмечена у одного пациента. Высокая частота инфицирования *Paeruginosa* (66,0%) и снижение респираторной функции (в 72,7% случаев) среди взрослых пациентов указывают на более тяжелое течение МВ. В РТ 93,6% больных МВ получают препарат Тигераза®. Препарат Тигераза® безопасен и хорошо переносится. В нашем исследовании нежелательная реакция после приема

препарата в виде приступа выраженного кашля отмечена только у одного пациента. В условиях ведущего многопрофильного учреждения – Республиканской клинической больницы МЗ РТ – имеются реальные условия для диагностики и лечения взрослых пациентов с МВ.



Поступила / Received 20.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2023
Принята в печать / Accepted 11.10.2023

Список литературы / References

- Капранов НИ, Каширская НЮ. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 680 с. Режим доступа: <https://www.medpraktika.ru/books/new/?id=316>.
- Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Капранова НИ (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
- Ferec C, Scotet V. Genetics of cystic fibrosis: Basics. *Arch Pediatr*. 2020;27(Suppl 1):eS4–eS7. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30043-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30043-9).
- 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>.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/372_2.
- Петрова НВ, Кондратьева ЕИ, Поляков АВ, Иващенко ТЭ, Павлов АЕ, Зинченко РА и др. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом из Российской Федерации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):47–59. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-47-59>.
- Petrova NV, Kondratyeva EI, Polyakov AV, Ivaschenko TE, Pavlov AE, Zinchenko RA et al. Features of spectrum of pathogenic genetic variants of the CFTR gene in patients with cystic fibrosis from the Russian Federation. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):47–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-47-59>.
- Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Старинова МА, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ и др. (ред.) *Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 г.* М.: Медпрактика-М; 2022. 68 с. Режим доступа: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf.
- Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Каширская НЮ, Красовский СА, Старинова МА, Амелина ЕЛ, Авдеев СН, Куцев СИ. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023;33(2):171–181. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
- Kondratyeva EI, Voronkova AY, Kashirskaya NYu, Krasovsky SA, Starinova MA, Amelina EL, Avdeev SN, Kutsev SI. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonologiya*. 2023;33(2):171–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
- Крылова НА, Амелина ЕЛ, Красовский СА. Нутритивный статус у больных муковисцидозом: возможности коррекции. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):163–167. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811163-167>.
- Krylova NA, Amelina EL, Krasovsky SA. Nutritional status in patients with cystic fibrosis: Possibilities of correction. *Tерапевтический Архив*. 2016;88(11):163–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811163-167>.
- Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in Cystic Fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002;57(7):596–601. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.7.596>.
- Matel JL, Milla CE. Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):579–586. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238916>.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51–75. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00032-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00032-2).
- Шагинян ИА, Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Сиянова ЕА, Кулястова ДГ, Медведева ОС, Припутневич ТВ и др. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(6):5–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13>.
- Shaginyan IA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, Siyanova EA, Kulyastova DG, Medvedeva OS, Prilutnevich TB et al. Epidemiological Features of Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(6):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13>.
- Шагинян ИА, Чернуха МЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Амелина ЕЛ и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе». *Педиатрия*. 2016;7(1):80–96. <https://doi.org/10.17816/PED7180-96>.
- Shaginyan IA, Chernukha MYu, Kapranov NI, Kondratyeva EI, Kashirskaya NY, Amelina EL et al. Consensus "Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment" Section "Microbiology and Epidemiology of chronic respiratory infections in cystic fibrosis". *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):80–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED7180-96>.
- Сиянова ЕА, Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Шагинян ИА, Прилипов АГ, Усачев ЕВ и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия*. 2018;97(2):77–86. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86>.
- Siyanova EA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, Shaginyan IA, Prilipov AG, Usachev EV et al. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*. 2018; 97(2):77–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86>.
- Каширская НЮ, Амелина ЕЛ, Красовский СА. Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2017;27(1):81–86. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86>.
- Kashirskaya NYu, Amelina EL, Krasovskiy SA. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86>.
- Demko C, Byard P, Davis P. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):1041–1049. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00230-N](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00230-N).
- Красовский СА, Амелина ЕЛ, Кондратьева ЕИ, Шагинян ИА, Чернуха МЮ, Черняк АВ и др. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016;26(4):421–435. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435>.
- Krasovskiy SA, Amelina EL, Kondratyeva EI, Shaginyan IA, Chernukha MYu, Chernyak AV et al. Lower respiratory infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pulmonologiya*. 2016;26(4):421–435. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435>.
- Черняк АВ, Красовский СА, Горинова ЮВ, Воронкова АЮ, Мухина МА. Функция внешнего дыхания и ее связь с нутритивным и микробиологическим статусом у больных муковисцидозом. *Практическая пульмонология*. 2018;(1):43–50. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_43.pdf.
- Chernyak AV, Krasovskiy SA, Gorinova YV, Voronkova AYU, Mukhina MA. Respiratory function and its connection with nutritional and microbiological status of patients with cystic fibrosis. *Practical Pulmonology*. 2018;(1):43–50. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_43.pdf.
- Mogayzel P, Naureckas E, Robinson K, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe>.
- Симонова ОИ, Лукина ОФ. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):132–139. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.226>.
- Simonova OI, Lukina OF. Dornase alfa in Russia: 15 years later. Efficacy of the drug in the basic treatment in children with cystic fibrosis. *Current Pediatrics*. 2012;11(2):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.226>.
- Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ, Шерман ВД, Поляков ДП, Петров АС, Кудлай ДА. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия*. 2019;98(6):111–117. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>.
- Voronkova AYU, Kondratyeva EI, Sherman VD, Poljakov DP, Petrov AS, Kudlay DA. Dornase alfa in treatment of patients with cystic fibrosis.

- Pediatrics*. 2019;98(6):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>.
23. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>.
24. Амелина ЕЛ, Красовский СА, Абдулганиева ДИ, Ашерова ИК, Зильбер ИЕ, Тришина СВ и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019;29(6):695–706. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>.
Amelina EL, Krasovskiy SA, Abdulganieva DI, Asherova IK, Zilber IE, Trishina SV et al. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):695–706. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>.
25. Кондратьева ЕИ, Шадрина ВВ, Фурман ЕГ, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Жекайте ЕК и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.
Kondratyeva EI, Shadrina VV, Furman EG, Voronkova AY, Sherman VD, Zhekaite EK et al. Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post-marketing use of the drug. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.

Информация об авторах:

Шакирова Гульназ Ринатовна, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-пульмонолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; adeleashakirova02@mail.ru

Гизатуллина Эльвира Данияловна, к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; gizatullinaelia@yandex.ru

Information about the authors:

Gulnaz R. Shakirova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Pulmonologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Tract St., Kazan, 420064, Republic of Tatarstan, Russia; adeleashakirova02@mail.ru

Elvira D. Gizatullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia; gizatullinaelia@yandex.ru

Ингаляционный оксид азота: известные и новые показания

С.Н. Авдеев^{1,2}, Н.А. Царева^{1,2}, Г.В. Неклюдова^{1,2}, Г.С. Нуралиева^{1,2}✉, galia32@yandex.ru, З.М. Мерзоева¹, Н.В. Трушенко^{1,2}, А.Е. Шмидт¹, О.А. Суворова¹, К.С. Атаман¹, Ф.Т. Куркиева¹, А.В. Горошков¹, М.В. Хачатуров¹, И.С. Авдеев¹, А.И. Ярошецкий¹

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

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

Резюме

Применение оксида азота широко распространено в медицинской практике. Особенно интересно применение ингаляционной формы NO у пациентов с респираторными заболеваниями. В качестве ингаляционной терапии оксид азота достигает хорошо вентилируемых участков легких, оказывая незначительный системный эффект из-за своей быстрой инактивации в кровотоке. Давно известно, что ингаляционный NO улучшает оксигенацию при различных патологических состояниях. Низкие дозы ингаляционного оксида азота уже давно зарекомендовали себя в качестве сосудорасширяющего агента у пациентов с легочной гипертензией, его применение возможно даже у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью и персистирующей легочной гипертензией. В свою очередь высокие дозы находят применение в терапии инфекционных заболеваний легких, к тому же очередной всплеск научного интереса к оксиду азота возник во время пандемии коронавирусной инфекции. Хотя антимикробный потенциал оксида азота широко известен, он мало используется в клинической практике. Эндогенная антимикробная активность в значительной степени опосредована высокими локальными концентрациями NO. Многочисленные доклинические исследования продемонстрировали, что NO обладает общей статической и бактерицидной активностью в отношении вирусов, бактерий, простейших и грибов/дрожжей *in vitro*. Ввиду дозозависимых положительных и отрицательных эффектов NO необходимы испытания безопасности и эффективности NO и его доноров для оценки их роли в профилактике и лечении инфекций. Данный обзор представляет информацию о химическом строении, особенностях метаболизма и доставке ингаляционного NO, а также уделяет особое внимание противомикробному эффекту при различных заболеваниях пульмонологического профиля.

Ключевые слова: легочная гипертензия, антибактериальный эффект, противовирусный эффект, воспаление, механизм действия

Для цитирования: Авдеев СН, Царева НА, Неклюдова ГВ, Нуралиева ГС, Мерзоева ЗМ, Трушенко НВ, Шмидт АЕ, Суворова ОА, Атаман КС, Куркиева ФТ, Горошков АВ, Хачатуров МВ, Авдеев ИС, Ярошецкий АИ. Ингаляционный оксид азота: известные и новые показания. *Медицинский совет.* 2023;17(20):128–137. <https://doi.org/10.21518/ms2023-405>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhaled nitric oxide: well-known and new therapeutic indications

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natalya A. Tsareva^{1,2}, Galina V. Nekludova^{1,2}, Galiya S. Nuralieva^{1,2}✉, galia32@yandex.ru, Zamira M. Merzhoeva¹, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Anna E. Shmidt¹, Olga A. Suvorova¹, Kirill S. Ataman¹, Fatima T. Kurkueva¹, Aleksandr V. Goroshkov¹, Mikhail V. Khachaturov¹, Ivan S. Avdeev¹, Andrey I. Yaroshetskiy¹

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

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The use of nitric oxide is widespread in medical practice. Inhaled form of NO in patients with respiratory disease is especially interesting. As an inhalation therapy, nitric oxide reaches well-ventilated areas of the lungs, having a negligible systemic effect due to its rapid inactivation in the bloodstream. It has long been known that inhaled NO improves oxygenation in various pathological conditions. Low doses of inhaled nitric oxide are known as a vasodilator in patients with pulmonary hypertension, its use is possible even in newborns with hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension. In turn, high doses are used in the treatment of infectious lung diseases, besides, another surge of scientific interest in nitric oxide arose during the coronavirus pandemic. Although the antimicrobial potential of nitric oxide is widely known, it is little used in clinical practice. Endogenous antimicrobial activity is largely mediated by high local concentrations of NO. Numerous preclinical studies have demonstrated that NO has general static and bactericidal activity against viruses, bacteria, protozoa and fungi/

yeast in vitro. Due to the dose-dependent positive and negative effects of NO, safety and efficacy tests of NO and its donors are needed to assess their role in the prevention and treatment of infections. This review provides information on the chemical structure, features of metabolism and delivery of inhaled NO, and also pays special attention to the antimicrobial effect in various diseases of the pulmonological profile.

Keywords: pulmonary hypertension, antibacterial effect, antiviral effect, inflammation, mechanism of action

For citation: Avdeev SN, Tsareva NA, Nekludova GV, Nuralieva GS, Merzhoeva ZM, Trushenko NV, Shmidt AE, Suvorova OA, Ataman KS, Kurkueva FT, Goroshkov AV, Khachaturov MV, Avdeev IS, Yaroshetskiy AI. Inhaled nitric oxide: well-known and new therapeutic indications. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):128–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-405>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В октябре 1998 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена Роберту Ферчготту, Луи Игнарро и Фериду Мураду за их открытие оксида азота (NO) как ключевой молекулы в сердечно-сосудистой системе. Годом позднее, в 1999 г., ингаляционный NO как селективный легочный вазодилататор впервые был одобрен управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для введения 20 частей на миллион (ppm) новорожденным с гипоксемической дыхательной недостаточностью с персистирующей легочной гипертензией¹. Однако по иронии судьбы лекарственное применение NO в форме глицерилтринитрата (GTN) для профилактики стенокардии более чем на столетие опережает современное понимание биологического синтеза и роли NO [1].

Химическое строение

NO – это небольшой двухатомный гидрофобный бесцветный газ, который легко диффундирует и имеет короткий период полураспада. С неспаренным электроном он является свободным радикалом и поэтому химически активен и нестабилен в присутствии кислорода и супероксида, продуцирующего активные формы оксида азота (RNOS). На самом деле химический состав NO более сложен – он существует в нескольких окислительно-восстановительных формах: катион нитрозония (NO⁺), NO и нитроксил анион (NO⁻) [2]. NO вырабатывается эндогенно прокариотами и эукариотами из L-аргинина и L-цитруллина с помощью семейства ферментов NO-синтазы (NOS) [3–5].

Метаболизм и эффекты

NO является плейотропной сигнальной молекулой, участвующей в регуляции сосудов, нейронов и метаболизма и обладающей множеством физиологических эффектов, включая снижение кровяного давления, повышение физической работоспособности и обращение вспять метаболического синдрома. Фундаментальный в ходе этих процессов NO модулирует множество типов клеток, включая лейкоциты [6], тромбоциты [7], эндотелиальные клетки и клетки гладкой мускулатуры, а также функцию нейронов, сердца и почек. Внутри клеток NO взаимодействует с митохондриальным дыханием, активирует метаболические регуляторные пути и снижает окислительный стресс. С возрастом уровень NO в сосудах,

производимых эндотелием, снижается, и, таким образом, функция сосудов страдает, вызывая относительную дисфункцию эндотелия, протромбоцитарные и провоспалительные эффекты, а также повышенную пролиферацию гладкой мускулатуры. Как только NO попадает в кровоток, он быстро выводится из организма, связываясь с гемоглобином и другими белками и соединениями и образуют производные NO, включая S-нитрозотиолы, нитрозилгемоглобин и другие растворимые переносчики NO в кровотоке, которые могут быть восстановлены обратно к NO при определенных физиологических условиях [8–14].

NO является важным газом и свободным радикалом, который синтезируется практически во всех клетках тремя различными типами оксидазы азота (NOS): эндотелиальной (eNOS, NOS-3), нейронной (nNOS, NOS-1) и индуцируемой (iNOS, NOS-2) [15].

eNOS продуцирует NO, который специфически воздействует на гладкомышечные клетки эндотелия. NO проникает через клеточную мембрану, которая связывается с растворимой гуанилатциклазой и активирует ее, образуя цГМФ. цГМФ связывается с цГМФ-зависимой протеинкиназой. Активированная протеинкиназа затем присоединяется к ионным каналам клеточной мембраны и саркоплазматического ретикула, что приводит к уменьшению притока кальция в клетку, увеличению выведения кальция из клетки, связыванию кальция внутри саркоплазматического ретикула и уменьшению мобилизации кальция [16]. Суммарный эффект этих реакций делает меньше кальция доступным для деполяризации и сокращения, что приводит к образованию гладкой мускулатуры расслабление (*рис. 1*).

В сердечно-сосудистой системе сигнальный путь NO-sGC играет важную роль в антитромботической и антиатерогенной активности, ингибируя агрегацию тромбоцитов [17], адгезию и хемотаксис лейкоцитов [18] и расслабление гладких мышц сосудов [19]. Изменения в образовании и биодоступности NO, вызванные главным образом снижением продукции NOS и/или увеличением его инактивации и очистки, и уровнях cGMP являются одними из основных изменений, наблюдаемых в сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как гипертония, легочная гипертензия (ЛГ), сердечная недостаточность (СН), диабет и эректильная дисфункция [20].

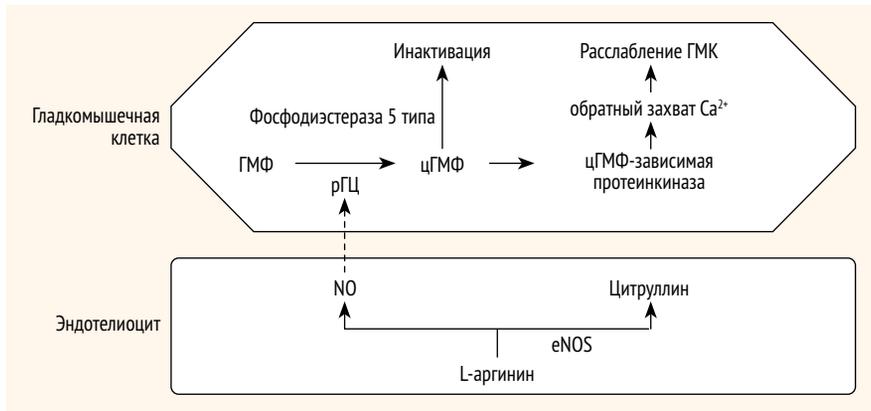
Большинство физиологических эффектов NO модулируются циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ, второй мессенджер) [7, 21] и прекращаются, когда цГМФ

¹ Food and Drug Administration. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: INOmax (Nitric Oxide) NDA# 20-845. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/20845_INOmax.cfm.

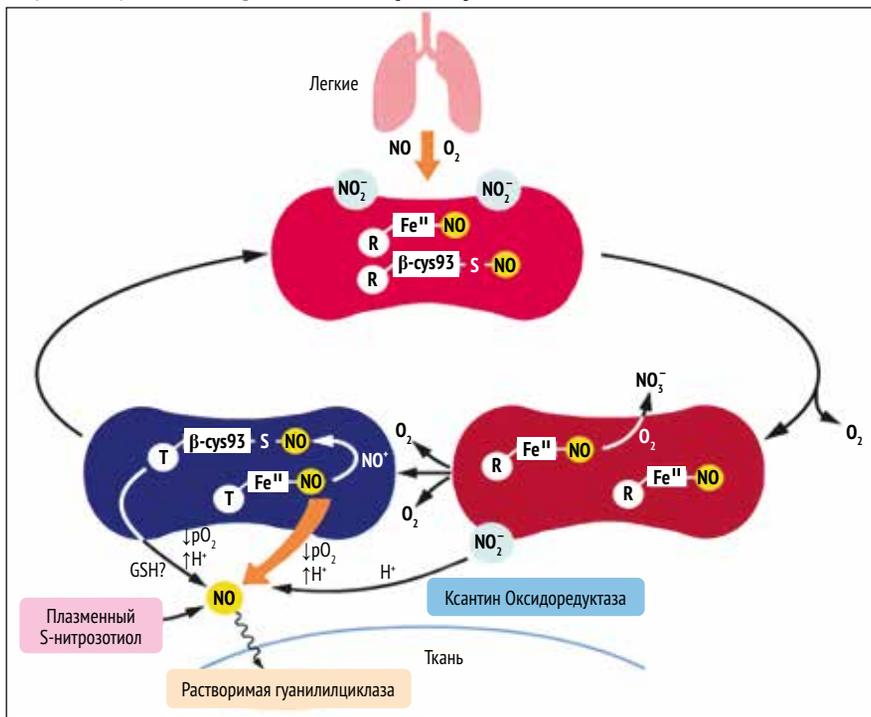
метаболизируется фосфодиэстеразой-5 (PDE5). Эта комбинированная система L-аргинин/нитрат-NOсGMP-PDE5 (или система оксида азота) включает в себя один из двух ключевых сосудопротекторных путей, вторым из которых является путь простагландин-циклический аденозинмонофосфат-фосфодиэстераза-3 (PG-цАМФ-PDE3, или система простациклина). Система NO может быть усилена или стимулирована экзогенно с помощью субстрата (L-аргинина, L-цитруллина, органического нитрата, неорганического нитрита или нитратной селитры), газа NO и ингибиторов PDE5. Их можно вдыхать или вводить через кожу, сублингвально, перорально, интраназально или внутривенно [22].

В настоящее время широко исследуются кардиопротективные свойства оксида азота. В 2015 г. проведено исследование на мышах с смоделированным инфарктом

● **Рисунок 1.** Сигнальные пути NO в клетках
● **Figure 1.** NO signaling pathways in cells



● **Рисунок 2.** Модель механизма сосудистого транспорта биологически активного NO эритроцитами и плазмой во время ингаляции NO [25–29]
● **Figure 2.** Model of the mechanism of vascular transport of biologically active NO by erythrocytes and plasma during NO inhalation [25–29]



миокарда: их передняя нисходящая артерия была лигирована на 6 мин. с последующей реперфузией. Оксид азота показал свою эффективность в предотвращении ишемического-реперфузионных поврежденных миокарда и повышении выживаемости после остановки сердца [23].

В 2019 г. J.K. Patel et al. использовали ингаляции оксида азота у пациентов с внутрибольничной остановкой сердца. В пилотном исследовании ингаляции NO в концентрации 40 частей на миллион (ppm) в течение 24 ч в сочетании с гипотермией ассоциировались со значительно более высокими показателями выживаемости, но не влияли на неврологический исход [24].

Безопасность и сложности доставки

Благодаря эффективности ингаляционного оксида азота у взрослых с другими причинами острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и легочной гипертензии, мы знаем, что оксид азота обладает относительно безопасным терапевтическим профилем. Из-за быстрого выведения NO из кровотока системная гемодинамика в значительной степени не нарушается с небольшим риском системной гипотензии, и, таким образом, NO считается высокоселективным по отношению к легочной сосудистой сети. В целом считается, что NO имеет благоприятный профиль соотношения риска и пользы, однако для безопасного применения NO важны мониторинг повышения уровня метгемоглобина, предотвращение резкого прекращения приема NO, которое может привести к повторной легочной гипертензии, и мониторинг уровня диоксида азота². В качестве ингаляционной терапии NO распределяется по хорошо вентилируемым участкам легких и улучшает насыщение кислородом за счет соответствующей альвеолярной вентиляции и перфузии.

Механизм сосудистого транспорта биологически активного NO эритроцитами и плазмой во время ингаляции NO сложен и многообразен (рис. 2) [25–29]. Во время вдоха NO и кислород в легочной сосудистой сети вступают в реакцию с образованием нитрита (NO₂⁻). NO также связывается с дезоксигемогруппами гемоглобина с образованием нитрозильного (гемового) гемоглобина (FeII-NO) и, возможно, с оксигемоглобином β-глобин цистеин-93

Механизм сосудистого транспорта биологически активного NO эритроцитами и плазмой во время ингаляции NO сложен и многообразен (рис. 2) [25–29]. Во время вдоха NO и кислород в легочной сосудистой сети вступают в реакцию с образованием нитрита (NO₂⁻). NO также связывается с дезоксигемогруппами гемоглобина с образованием нитрозильного (гемового) гемоглобина (FeII-NO) и, возможно, с оксигемоглобином β-глобин цистеин-93

² INOMAX-nitric oxide gas INO Therapeutics highlights of prescribing information, 2023. Available at: <https://www.inomax.com/wp-content/themes/inomax-website/dist/downloads/Inomax-PI.pdf>.

с образованием S-нитрозогемоглобина (β -cys93-S-NO). Основная реакция NO с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитрата (NO₃⁻) здесь не показана, но объясняет повышение содержания метгемоглобина приблизительно с 0,2 до 1% при вдыхании NO. В частично дезоксигенированных эритроцитах некоторое количество нитрозильного (гемового) гемоглобина вступает в реакцию с кислородом или с оксигемоглобином с образованием нитрата и метгемоглобина. Когда насыщение гемоглобином и pO₂ в тканях очень низкое, эти реакции значительно снижаются и высвобождение из эритроцита становится невозможным. Структурный переход гемоглобина из кислородного состояния (R) в дезоксисостояние (T) дестабилизирует оставшийся лиганд NO. Эта скорость дополнительно ускоряется гетеротропными эффекторами, такими как протоны и 2,3-дифосфоглицерат, и требует высокоаффинного акцептора для NO. Возможно, что происходит перенос NO (NO⁺) из гема в β -цепь гемоглобина цистеин-93 с образованием промежуточного продукта S-нитрозогемоглобина, который затем высвобождает NO путем транснаитрозирования глутатионом (GSH). Кроме того, нитрит плазмы может быть преобразован в NO путем диспропорционирования или с помощью процессов, катализируемых металлами или ферментами (ксантиноксидоредуктаза). Наконец, белки S-нитрозотиола плазмы могли связывать и доставлять NO (рис. 2). Большинство из этих путей будут протекать преимущественно в регионах с низким содержанием O₂ и pH, что приведет к доставке NO в эти участки [25].

Использование NO ограничено его высокой реактивностью, которая может повлиять на доставку NO к месту назначения и привести к нецелевому проявлению эффектов. Чтобы преодолеть эти проблемы и обеспечить контроль за высвобождением NO, были разработаны различные стратегии использования фотоактивируемых, зависящих от заряда или нацеленных на бактерии групп. Другие стратегии были направлены на увеличение объема хранения и доставки NO путем инкапсуляции или конъюгации доноров NO в рамках единого полимерного каркаса [30].

Противомикробное действие

В то время как эндогенный NO, полученный из eNOS и nNOS, физиологически активен посредством своего вторичного мессенджера (цГМФ), противомикробные эффекты NO связаны с его токсическим действием при более высоких концентрациях. Хотя измерить концентрации свободного NO технически сложно, исследования показывают, что концентрации NO, полученные из iNOS, в 10–100 раз выше, чем в результате eNOS/nNOS. Концентрации NO в результате экзогенного введения составляют между данными из eNOS/nNOS и iNOS, но ближе к таковым из iNOS, чем к eNOS. Важно, что большая антимикробная активность NO, вероятно, отражает действие производных молекул, а не самого NO. Поскольку эндогенный NO, вырабатываемый индуцируемыми NOS, играет ключевую роль в защите от множества микробных патогенов (включая вирусы, бактерии, простейшие и грибы / дрожжи), это повышает вероятность того, что экзогенный NO может обладать

терапевтическим потенциалом в качестве антимикробного средства широкого спектра действия [22].

Если для селективной легочной вазодилатации и улучшения артериальной оксигенации ингаляционный оксид азота (NO) обычно доставляется в концентрации 10–80 ppm, то широкая противомикробная активность была достигнута высокими дозировками NO (160–200 ppm и выше), продемонстрировав свою эффективность в отношении бактерий и вирусов, таких как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1) [31–33]. Помимо этого, лечение высокими дозами ингаляционного NO (150 ppm) показало сокращение времени до клинического улучшения по сравнению с 85 ppm при лечении госпитализированных младенцев с острым бронхиолитом. Терапия в данной дозе хорошо переносится и улучшает респираторные исходы, сокращая продолжительность пребывания в стационаре [34].

Антибактериальная активность

Важно, что значительная антимикробная активность NO, вероятно, отражает действие производных молекул, а не самого NO. Как правило, бактерии с дефицитом низкомолекулярных тиолов, таких как глутатион (например, *Staphylococci spp.*) чувствительны к воздействию NO, в то время как бактерии с высокой концентрацией тиолов устойчивы к NO. Реакция между NO и супероксидом с получением пероксинитрита (OONO⁻) усиливает «респираторный взрыв» нейтрофилов, пероксинитрозная кислота (ONOOH) и двуокись азота (NO₂) токсичны для кишечной палочки [35]. Также S-нитрозотиолы (RSNO, например, S-нитрозоглутатион) токсичны для *E. coli* и *Salmonella enterica serovar typhimurium* [36]. RSNO реагирует с сульфгидрильными группами белков, изменяя их функцию. Концентрации тиолов, по-видимому, не определяют чувствительность к пероксинитриту и S-нитрозотиолам [22].

Цели для NO и связанных с ним активных форм азота многочисленны. В первую очередь целью является ДНК через путь дезаминирования аденина, цитозина и гуанина [37], перекрестное связывание, ингибирование ферментов репарации ДНК, таких как ДНК-алкилтрансферазы (и, таким образом, предотвращающие перенос гуанин-алкильной группы на белок). Также происходит нарушение репликации ДНК путем ингибирования рибонуклеотидредуктазы [38] как у *S. enterica* и вируса коровьей оспы. Следующей целью NO можно считать РНК за счет нарушения репликации РНК путем ингибирования вирусной рибонуклеотидредуктазы. Значительную роль играет ингибирование митохондриальной функции, в частности, за счет инактивации железо-серных комплексов в цепи переноса электронов [39] и модификации белка по остаткам цистеина, метионина, фенилаланина, триптофана и тирозина. Такие белковые эффекты будут снижать активность ферментов, как это видно для ДНК, протеаз [40]. К тому же эффект NO опосредован ограничением поздних этапов синтеза белка, т. е. посредством посттрансляционной модификации вирусных протеаз (ранние этапы синтеза белка обычно не затрагиваются), индукцией перекисного окисления липидов, ограничением глутаминолиза, переключая глутамин на синтез

глутатиона, как при цитомегаловирусе [41], взаимодействием с сульфгидрильными компонентами бактериальной клетки [42], нарушением гомеостаза цинка, как у *S. enterica* [43], ограничением сборки / формирования частиц вириона и уменьшением адгезии бактерий к NO-выделяющим поверхностям [44].

Значительно изучена роль NO как адьюванта противомикробной химиотерапии. Показана адьювантная роль NO в сочетании с интерферонами I типа при лечении ДНК-вирусов [45] и L-аргинином в сочетании с химиотерапией при туберкулезе [46].

Оксид азота играет ключевую роль в защитных механизмах организма в легких, а эндогенное производство NO снижается в дыхательных путях при муковисцидозе [47]. Было изучено применение не по прямому назначению, и было показано, что прерывистые высокие дозы 160 ppm обладают антимикробной активностью против возбудителей муковисцидоза *in vitro* [48] и в эксперименте на животных [36]. Было обнаружено, что ингаляционное прерывистое введение 160 ppm NO безопасно и хорошо переносится здоровыми взрослыми добровольцами [49], а также у лиц с муковисцидозом и респираторной колонизацией распространенными возбудителями муковисцидоза, включая *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [50], *Mycobacterium abscessus* [51] и *Burkholderia multivorans* [33]. В настоящее время проводится клиническое исследование фазы II для оценки безопасности и эффективности высоких доз ингаляционного NO у взрослых с муковисцидозом и хронической респираторной колонизацией *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Но даже применение низких ингаляционных дозировок оксида азота (10 частей на миллион) в комплексной терапии хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом вызвало значительное снижение биопленок по сравнению с плацебо на 7-й день лечения. Это свидетельствует о преимуществах использования низких доз NO в качестве дополнительной терапии для повышения эффективности антибиотиков, используемых в лечении обострений *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом. Использование стратегий лечения, вызывающих разрушение биопленок, может служить для преодоления устойчивости к антибиотикам, связанной с биопленкой при муковисцидозе и других заболеваниях [52].

Исследования бактерицидного механизма действия высоких доз NO на бактерии *Burkholderia* ограничены, однако, учитывая предполагаемый неизбирательный механизм модификации мембранных белков, повреждения ДНК и нитрозативного и окислительного стресса [52, 53], возможно, что высокие дозы NO оказывали прямое токсическое воздействие на бактерии, способствуя снижению КОЕ и уничтожению более устойчивых изолятов. Альтернативная гипотеза – рассеивание биопленки. Считается, что оксид азота опосредует рассеивание путем диффузии в биопленки и усиления регуляции бактериальных фосфодиэстераз, которые ингибируют или разрушают второй мессенджер и регулятор биопленки, циклический ди-гуанозинмонофосфат (c-di-GMP) [52, 54]. Было

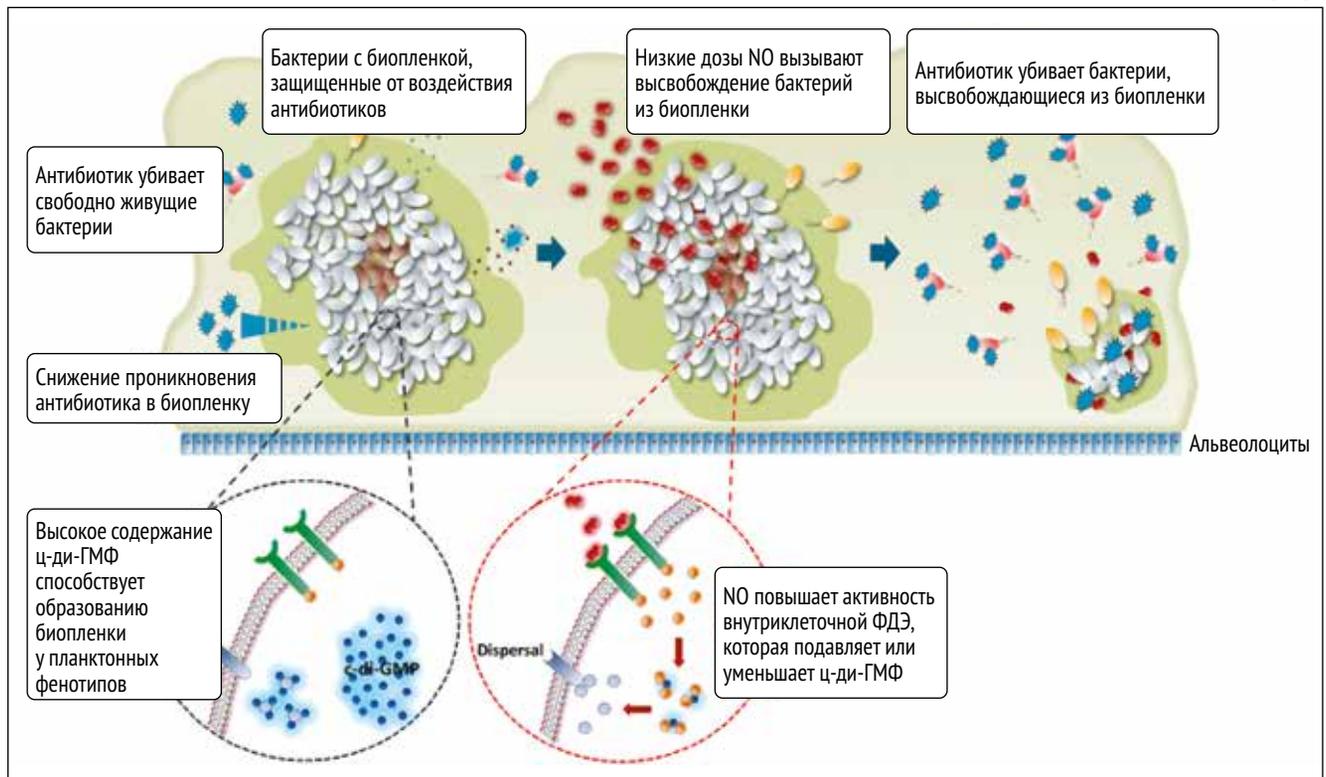
показано, что низкие дозы NO индуцируют рассеивание биопленки *P. aeruginosa* в модели *ex vivo* [52], а недавнее исследование продемонстрировало свойства антибиотикопленки доноров NO с распространенными возбудителями CF, включая *B. Cepacia complex*, *in vitro* [55].

NO играет значительную роль в нарушении механизмов толерантности к антибиотикам, связанных со структурой биопленки (рис. 3) [52]. Механизмы толерантности биопленки включают снижение диффузии антибиотиков, высвобождение защитных ферментов, способных разрушать или инактивировать антибиотики в матрице биопленки, и образование физиологически отличных бактериальных субпопуляций (например, устойчивых клеток) в результате градиентов питательных веществ и кислорода. (2) Низкие дозы NO диффундируют в биопленку и взаимодействуют с клеточными рецепторами, которые усиливают регуляцию клеточных фосфодиэстераз (PDE), которые ускоряют деградацию c-di-GMP. Это предотвращает взаимодействие c-di-GMP с белками на транскрипционном, трансляционном или посттрансляционном уровне и приводит к изменениям клеточной поверхности и физиологическим изменениям, связанным с распространением и подвижностью (вставка красным кружком). (3) Расселение сопровождается возвращением бактерий к планктонному фенотипу, что делает их более восприимчивыми к опосредованному антибиотиками уничтожению [54, 56].

Многочисленные исследования оценивали влияние NO на бактерии, и ингибирующие эффекты наблюдались у широкого круга грамотрицательных, грамположительных и кислотоустойчивых бактерий. Источники NO включали L-аргинин, NO, нитриты, органические нитраты и NO, генерируемый эндогенно. Описаны множественные механизмы эффективности, включающие не только сам оксид азота, но и его производные [22]. В некоторых случаях было обнаружено, что NO по-разному влияет на размножение определенных патогенов *in vitro* и *in vivo*. Исследования *in vitro* показали, что NO, продуцируемый активированными макрофагами или вводимый через доноров NO, таких как SNAP (S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин), может снижать пролиферацию *Trypanosoma brucei*. Однако исследования *in vivo* с использованием инфицированных мышей показали, что эндогенный NO, полученный из индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), может подавлять пролиферативные ответы T-клеток, специфичные к антигенам простейших. Это подавление ответов T-клеток может усугубить инфекцию, вызванную *Trypanosoma brucei*.

Стоит отметить, что контекст инфекции и конкретный возбудитель могут влиять на роль NO. При внутриклеточных протозойных инфекциях, таких как *Leishmania major*, макрофагальный NO по-прежнему может действовать непосредственно на патогены, что позволяет предположить, что эффекты NO могут варьироваться в зависимости от вида паразита и иммунного ответа хозяина. Эти результаты подчеркивают сложную и многогранную роль NO в инфекционных и иммунных реакциях, где он может иметь как полезные, так и вредные эффекты в зависимости от конкретных обстоятельств [57, 58].

- **Рисунок 3.** Роль NO в нарушении механизмов толерантности к антибиотикам, связанных со структурой биопленки [52]
- **Figure 3.** The role of NO in disrupting the mechanisms of antibiotic resistance associated with the structure of the biofilm [52]



Противовирусные эффекты

Многие вирусы (включая адено, Коксаки, коронавирусы, цитомегаловирус, эховирус, вирус простого герпеса, вирус Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа, вирус иммунодефицита человека, грипп, корь, эпидемический паротит, полиомиелит), инфицируя организм, повреждают эндотелий и, таким образом, еще больше снижается уровень NO в сосудах [59–61]. Множество доклинических исследований *in vitro* показали, что источники NO (стимулируемый эндогенный NO, неорганические и органические нитраты, L-аргинин) и ингибиторы PDE5 могут снизить репликацию во всех 7 типах вирусов, определенных в Балтиморской классификации, что включает в себя вирусы класса IV (вирусы с положительной цепочкой РНК), включающие несколько коронавирусов, в том числе SARS-CoV-2 [34–36]. Большинство исследований показали эффективность, хотя также были сообщены нейтральные исследования по вирусу репродуктивного и респираторного синдрома свиней (вирус, близкий к коронавирусам) и риновирусу [22].

Во время пандемии коронавирусной инфекции проведено исследование с использованием высоких ингаляционных доз оксида азота (250 ppm) у пациентов с симптомами респираторной инфекции на этапе скорой помощи. Пациенты получали высокие дозы оксида азота через маску в течение 30 мин. для улучшения системной оксигенации в отделении неотложной помощи до госпитализации в стационар. Но так как различия между группами оксида азота и стандартной терапии были незначительны, исследование было прекращено досрочно [62]. Другое исследование было проведено у беременных пациенток с тяжелой коронавирусной инфекцией, дозы оксида азота

были ниже 160–200 ppm. Ингаляции проводились сеансами. Наблюдалось улучшение сердечно-легочной функции во время и после ингаляции, о чем свидетельствует увеличение системной оксигенации и уменьшение тахипноэ у всех пациентов на каждом сеансе [63]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, когда применение ингаляционного NO в дозе 200 ppm у беременных пациенток с тяжелой двусторонней пневмонией, вызванной COVID-19, было связано со снижением потребности в дополнительном приеме кислорода и сокращением срока пребывания в больнице [64].

Высокие дозы ингаляционного оксида азота (более 1000 ppm) показали свою эффективность в исследовании 18 пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым поражением легких, которые находились в крайне тяжелом состоянии, с отрицательной динамикой и неблагоприятным прогнозом при интенсивной оксигенации со скоростью подачи кислорода от 25 до 80 л/мин. Все пациенты избежали перехода на искусственную вентиляцию легких, выжили и выздоровели. Смертельных исходов отмечено не было. При анализе результатов клинических примеров в отдаленном периоде после восстановительной терапии сделан вывод, что жизненно важные функции пациентов были полностью восстановлены [65]. В недавнем исследовании показано, что применение высоких доз ингаляционного оксида азота привело к улучшению соотношения PaO₂/FiO₂ через 48 ч по сравнению с обычным лечением у взрослых с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19 [66].

Кроме того, васкулоактивные эффекты NO, вероятно, будут полезны для предотвращения инфекции и ее тяжести.

К тому же NO обращает вспять эндотелиальную дисфункцию и, таким образом, потенциально уменьшает эндотелиит, как это происходит при COVID-19 [60]. NO снижает функции лейкоцитов (например, адгезии, хемотаксиса, фагоцитоза) [6], активацию тромбоцитов и конъюгацию тромбоцитов с лейкоцитами и, таким образом, уменьшает микро- и макротромбоз [67]. Происходит улучшение кровотока и перфузии органов за счет расслабления гладкой мускулатуры и вазодилатации и, вероятно, устранение вазоконстрикции, связанной с инфекцией, как это наблюдается при COVID-19, в том числе в малом круге кровообращения [68].

На патофизиологическом уровне пневмония, вызванная COVID-19, характеризуется тяжелым повреждением эндотелия с распространенным тромбозом и микроангиопатией легочных сосудов [69], что приводит при глубоких нарушениях перфузии, наблюдаемых при проведении компьютерной томографии. Сравнительная гистологические изменения паренхимы и сосудов пациентов, умерших от дыхательной недостаточности вследствие пневмонии COVID-19, с таковыми при других этиологиях, в легких пациентов с COVID-19 наблюдалась повышенная легочная гиперемия и аберрантная альвеолярно-септальная гиперемия [70]. Таким образом, применение ингаляционного NO может восполнить дефицит NO,

наблюдаемый у пациентов с COVID-19 и иметь положительный эффект [71]. Однако в настоящее время нет рандомизированных доступных контролируемых данных по оценке NO при COVID-19, а опубликованные данные в основном получены из ретроспективных данных. Поэтому важно с осторожностью интерпретировать эти ограниченные выводы, поскольку остается много вопросов относительно таких факторов, как выбор пациентов, оптимальная дозировка, время введения, продолжительность лечения, введение и способ доставки. Каждый из этих факторов может влиять на то, действительно ли ингаляции NO являются эффективным средством терапии – или нет [72].

ВЫВОДЫ

Таким образом, существующие данные демонстрируют эффективность высоких доз оксида азота в лечении различных инфекций, что может служить основанием для проведения дальнейших исследований по его использованию при различной инфекции в качестве противомикробного агента.



Поступила / Received 28.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023

Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

- Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992;340(8823):818–819. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92686-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92686-a).
- Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*. 1992;258(5090):1898–1902. <https://doi.org/10.1126/science.1281928>.
- Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333(6174):664–666. <https://doi.org/10.1038/333664a0>.
- Flam BR, Eichler DC, Solomonson LP. Endothelial nitric oxide production is tightly coupled to the citrulline-NO cycle. *Nitric Oxide*. 2007;17(3–4):115–121. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.07.001>.
- Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, Ghasemi A. Endogenous flux of nitric oxide: Citrulline is preferred to Arginine. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021;231(3):e13572. <https://doi.org/10.1111/apha.13572>.
- Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RM, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory mechanisms on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(2):254–260. <https://doi.org/10.1161/01.atv.11.2.254>.
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*. 1987;2(8567):1057–1058. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91481-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91481-4).
- Patel RP, Shuai Y, Kevill ChG. Chapter 4 - S-Nitrosothiols and Nitric Oxide Biology. In: Ignarro LJ, Freeman BA (eds). *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*. 3rd ed. Academic Press; 2017, pp. 45–56. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804273-1.00004-1>.
- Hogg N. The biochemistry and physiology of S-nitrosothiols. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:585–600. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.42.092501.104328>.
- Prime TA, Blaikie FH, Evans C, Nadtchiov SM, James AM, Dahm CC et al. A mitochondria-targeted S-nitrosothiol modulates respiration, nitrosates thiols, and protects against ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(26):10764–10769. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903250106>.
- Gaston B. Summary: systemic effects of inhaled nitric oxide. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):170–172. <https://doi.org/10.1513/pats.200506-049BG>.
- Zafar MU, Vilahur G, Choi BG, Ibanez B, Viles-Gonzalez JF, Salas E, Badimon JJ. A novel anti-ischemic nitric oxide donor (LA419) reduces thrombogenesis in healthy human subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;5(6):1195–1200. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02543.x>.
- Albers I, Zernickel E, Stern M, Broja M, Busch HL, Heiss C et al. Blue light ($\lambda=453$ nm) nitric oxide dependently induces β -endorphin production of human skin keratinocytes in-vitro and increases systemic β -endorphin levels in humans in-vivo. *Free Radic Biol Med*. 2019;145:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.022>.
- Opländer C, Volkmar CM, Paunel-Görgülü A, van Faassen EE, Heiss C, Kelm M et al. Whole body UVA irradiation lowers systemic blood pressure by release of nitric oxide from intracutaneous photolabile nitric oxide derivatives. *Circ Res*. 2009;105(10):1031–1040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.207019>.
- Schmidt HH, Pollock JS, Nakane M, Gorsky LD, Förstermann U, Murad F. Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating-factor synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(2):365–369. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.2.365>.
- Hunt JL, Bronicki RA, Anas N. Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr*. 2016;4:74. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00074>.
- Marcondes S, Cardoso MH, Morganti RP, Thomazzi SM, Lilla S, Murad F et al. Cyclic GMP-independent mechanisms contribute to the inhibition of platelet adhesion by nitric oxide donor: a role for alpha-actinin nitration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(9):3434–3439. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509397103>.
- Conran N, Ferreira HH, Lorand-Metze I, Thomazzi SM, Antunes E, de Nucci G. Nitric oxide regulates human eosinophil adhesion mechanisms in vitro by changing integrin expression and activity on the eosinophil cell surface. *Br J Pharmacol*. 2001;134(3):632–638. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704295>.
- Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest*. 1986;78(1):1–5. <https://doi.org/10.1172/JCI112536>.
- Mónica FZ, Bian K, Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Adv Pharmacol*. 2016;77:1–27. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.05.001>.
- Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Henderson AH. Evidence that cyclic guanosine monophosphate (cGMP) mediates endothelium-dependent relaxation. *Eur J Pharmacol*. 1985;112(2):195–202. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90496-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90496-0).
- Bath PM, Coleman CM, Gordon AL, Lim WS, Webb AJ. Nitric oxide for the prevention and treatment of viral, bacterial, protozoal and fungal infections. *F1000Res*. 2021;10:536. <https://doi.org/10.12688/f1000research.51270.2>.
- Lux A, Pokreisz P, Swinnen M, Caluwe E, Gillijns H, Szeliid Z et al. Concomitant Phosphodiesterase 5 Inhibition Enhances Myocardial Protection by Inhaled Nitric Oxide in Ischemia-Reperfusion Injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(2):284–292. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.227850>.
- Patel JK, Schoenfeld E, Hou W, Singer A, Rakowski E, Ahmad S et al. Inhaled nitric oxide in adults with in-hospital cardiac arrest: A feasibility study. *Nitric Oxide*. 2021;115:30–33. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.07.001>.

25. Gladwin MT, Shelhamer JH, Schechter AN, Pease-Fye ME, Waclawiw MA, Panza JA et al. Role of circulating nitrite and S-nitrosohemoglobin in the regulation of regional blood flow in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11482–11487. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.21.11482>.
26. Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature*. 1996;380(6571):221–226. <https://doi.org/10.1038/380221a0>.
27. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*. 1997;276(5321):2034–2037. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2034>.
28. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature*. 1998;391(6663):169–173. <https://doi.org/10.1038/34402>.
29. Gladwin MT, Ognibene FP, Pannell LK, Nichols JS, Pease-Fye ME, Shelhamer JH, Schechter AN. Relative role of heme nitrosylation and beta-cysteine 93 nitrosation in the transport and metabolism of nitric oxide by hemoglobin in the human circulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(18):9943–9948. <https://doi.org/10.1073/pnas.180155397>.
30. Poh WH, Rice SA. Recent Developments in Nitric Oxide Donors and Delivery for Antimicrobial and Anti-Biofilm Applications. *Molecules*. 2022;27(3):674. <https://doi.org/10.3390/molecules27030674>.
31. Keyaerts E, Vijgen L, Chen L, Maes P, Hedenstierna G, Van Ranst M. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int J Infect Dis*. 2004;8(4):223–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.04.012>.
32. Miller CC, Hergott CA, Rohan M, Arsenault-Mehta K, Döring G, Mehta S. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):817–820. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.01.008>.
33. Bartley BL, Gardner KJ, Spina S, Hurley BP, Campeau D, Berra L et al. High-Dose Inhaled Nitric Oxide as Adjunct Therapy in Cystic Fibrosis Targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep Pediatr*. 2020;2020:1536714. <https://doi.org/10.1155/2020/1536714>.
34. Goldbart A, Lavie M, Lubetzky R, Pillar G, Landau D, Schlesinger Y et al. Inhaled Nitric Oxide for the Treatment of Acute Bronchiolitis: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate Dose Response. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(2):236–244. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-3480C>.
35. Kono Y, Shibata H, Adachi K, Tanaka K. Lactate-dependent killing of *Escherichia coli* by nitrite plus hydrogen peroxide: a possible role of nitrogen dioxide. *Arch Biochem Biophys*. 1994;311(1):153–159. <https://doi.org/10.1006/abbi.1994.1220>.
36. De Groot MA, Granger D, Xu Y, Campbell G, Prince R, Fang FC. Genetic and redox determinants of nitric oxide cytotoxicity in a *Salmonella typhimurium* model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(14):6399–6403. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.14.6399>.
37. Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM, Elespuru RK, Misra M, Dunams TM et al. DNA deminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science*. 1991;254(5034):1001–1003. <https://doi.org/10.1126/science.1948068>.
38. Fujikura Y, Kudlackova P, Vokurka M, Krijt J, Melkova Z. The effect of nitric oxide on vaccinia virus-encoded ribonucleotide reductase. *Nitric Oxide*. 2009;20(2):114–121. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.09.002>.
39. Granger DL, Lehninger AL. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J Cell Biol*. 1982;95(2 Pt 1):527–535. <https://doi.org/10.1083/jcb.95.2.527>.
40. Saura M, Zaragoza C, McMillan A, Quick RA, Hohenadl C, Lowenstein JM, Lowenstein CJ. An antiviral mechanism of nitric oxide: inhibition of a viral protease. *Immunity*. 1999;10(1):21–28. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80003-5](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80003-5).
41. Mokry RL, Schumacher ML, Hogg N, Terhune SS. Nitric Oxide Circumvents Virus-Mediated Metabolic Regulation during Human Cytomegalovirus Infection. *mBio*. 2020;11(6):e02630-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02630-20>.
42. O'Leary V, Solberg M. Effect of sodium nitrite inhibition on intracellular thiol groups and on the activity of certain glycolytic enzymes in *Clostridium perfringens*. *Appl Environ Microbiol*. 1976;31(2):208–212. <https://doi.org/10.1128/aem.31.2.208-212.1976>.
43. Frawley ER, Karlinsky JE, Singhal A, Libby SJ, Doulias PT, Ischiropoulos H, Fang FC. Nitric Oxide Disrupts Zinc Homeostasis in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. *mBio*. 2018;9(4):e01040-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01040-18>.
44. Carpenter AW, Schoenfisch MH. Nitric oxide release: part II. Therapeutic applications. *Chem Soc Rev*. 2012;41(10):3742–3752. <https://doi.org/10.1039/c2cs15273h>.
45. Mehta DR, Ashkar AA, Mossman KL. The nitric oxide pathway provides innate antiviral protection in conjunction with the type I interferon pathway in fibroblasts. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031688>.
46. Schön T, Elias D, Moges F, Melese E, Tessema T, Stendahl O et al. Arginine as an adjuvant to chemotherapy improves clinical outcome in active tuberculosis. *Eur Respir J*. 2003;21(3):483–488. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00090702>.
47. Grasemann H, Al-Saleh S, Scott JA, Shehbaz D, Mehl A, Amin R et al. Asymmetric dimethylarginine contributes to airway nitric oxide deficiency in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1363–1368. <https://doi.org/10.1164/rccm.201012-1995OC>.
48. Miller C, McMullin B, Ghaffari A, Stenzler A, Pick N, Roscoe D et al. Gaseous nitric oxide bactericidal activity retained during intermittent high-dose short duration exposure. *Nitric Oxide*. 2009;20(1):16–23. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.08.002>.
49. Miller C, Miller M, McMullin B, Regev G, Serghides L, Kain K et al. A phase I clinical study of inhaled nitric oxide in healthy adults. *J Cyst Fibros*. 2012;11(4):324–331. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.01.003>.
50. Deppisch C, Herrmann G, Graepler-Mainka U, Wirtz H, Heyder S, Engel C et al. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: a phase I clinical study. *Infection*. 2016;44(4):513–520. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0879-x>.
51. Bentur L, Gur M, Ashkenazi M, Livnat-Levanon G, Mizrahi M, Tal A et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J Cyst Fibros*. 2020;19(2):225–231. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.002>.
52. Howlin RP, Cathie K, Hall-Stoodley L, Cornelius V, Duignan C, Allan RN et al. Low-Dose Nitric Oxide as Targeted Anti-biofilm Adjunctive Therapy to Treat Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Cystic Fibrosis. *Mol Ther*. 2017;25(9):2104–2116. <https://doi.org/10.1016/j.ymt.2017.06.021>.
53. Möller MN, Li Q, Lancaster JR Jr, Denicola A. Acceleration of nitric oxide auto-oxidation and nitrosation by membranes. *IUBMB Life*. 2007;59(4-5):243–248. <https://doi.org/10.1080/15216540701311147>.
54. Barraud N, Schleheck D, Klebensberger J, Webb JS, Hassett DJ, Rice SA, Kjelleberg S. Nitric oxide signaling in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms mediates phosphodiesterase activity, decreased cyclic di-GMP levels, and enhanced dispersal. *J Bacteriol*. 2009;191(23):7333–7342. <https://doi.org/10.1128/JB.00975-09>.
55. Ahonen MJR, Dorrier JM, Schoenfisch MH. Antibiofilm Efficacy of Nitric Oxide-Releasing Alginate against Cystic Fibrosis Bacterial Pathogens. *ACS Infect Dis*. 2019;5(8):1327–1335. <https://doi.org/10.1021/acscinf.9b00016>.
56. Barraud N, Hassett DJ, Hwang SH, Rice SA, Kjelleberg S, Webb JS. Involvement of nitric oxide in biofilm dispersal of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*. 2006;188(21):7344–7353. <https://doi.org/10.1128/JB.00779-06>.
57. Vincendeau P, Daulouède S, Veyret B, Darde ML, Bouteille B, Lemesle JL. Nitric oxide-mediated cytostatic activity on *Trypanosoma brucei* gambiense and *Trypanosoma brucei* brucei. *Exp Parasitol*. 1992;75(3):353–360. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(92\)90220-5](https://doi.org/10.1016/0014-4894(92)90220-5).
58. Sternberg J, Mabbott N, Sutherland I, Liew FY. Inhibition of nitric oxide synthesis leads to reduced parasitemia in murine *Trypanosoma brucei* infection. *Infect Immun*. 1994;62(5):2135–2137. <https://doi.org/10.1128/iai.62.5.2135-2137.1994>.
59. Keller TT, Mairuhu AT, de Kruijff MD, Klein SK, Gerdes VE, ten Cate H et al. Infections and endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):40–48. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00354-7](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00354-7).
60. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
61. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529–2543. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>.
62. Strickland B, Albalá L, Coffey EC, Carroll RW, Zapot WM, Ichinose F et al. Safety and practicality of high dose inhaled nitric oxide in emergency department COVID-19 patients. *Am J Emerg Med*. 2022;58:5–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.04.052>.
63. Safaee Fakhr B, Wiegand SB, Pinciroli R, Gianni S, Morais CCA, Ikeda T et al. High Concentrations of Nitric Oxide Inhalation Therapy in Pregnant Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(6):1109–1113. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004128>.
64. Valsecchi C, Winterton D, Safaee Fakhr B, Collier A, Nozari A, Ortolova J et al. High-Dose Inhaled Nitric Oxide for the Treatment of Spontaneously Breathing Pregnant Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Obstet Gynecol*. 2022;140(2):195–203. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004847>.
65. Pechyonkin EV, Kovrizhkin AV, Pekshev AV, Vagapov AB, Sharapov NA, Vanin AF. High Dose Inhalation with Gaseous Nitric Oxide in COVID-19 Treatment. *Biophysics (Oxf)*. 2022;67(6):1023–1032. <https://doi.org/10.1134/S0006350922060185>.
66. Di Fenza R, Shetty NS, Gianni S, Parcha V, Giammatteo V, Safaee Fakhr B et al. High-Dose Inhaled Nitric Oxide in Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to COVID-19: A Multicenter Phase 2 Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;10.1164/rccm.202304-0637OC. <https://doi.org/10.1164/rccm.202304-0637OC>.
67. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications

- for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
68. Zamanian RT, Pollack CV Jr, Gentile MA, Rashid M, Fox JC, Mahaffey KW, de Jesus Perez V. Outpatient Inhaled Nitric Oxide in a Patient with Vasoreactive Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and COVID-19 Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):130–132. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0937LE>.
69. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1330]. *Lancet.* 2009;374(9698):1351–1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2).
70. Villalba JA, Hilburn CF, Garlin MA, Elliott GA, Li Y, Kunitoki K et al. Vasculopathy and Increased Vascular Congestion in Fatal COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(7):857–873. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-21500C>.
71. Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, Soni N, Ho K, Matthay MA, Kallet RH. Physiologic Analysis and Clinical Performance of the Ventilatory Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):333–341. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0692OC>.
72. Shei RJ, Baranaukas MN. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Nitric Oxide.* 2022;124:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.05.001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев

Концепция и дизайн исследования – С.Н. Авдеев, А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Написание текста – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Сбор и обработка материала – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман, Ф.Т. Куркиева, А.В. Горшков, М.В. Хачатуров, И.С. Авдеев

Обзор литературы – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Перевод на английский язык – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Анализ материала – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Статистическая обработка – А.И. Ярошецкий, Н.А. Царева, Г.В. Неклюдова, Г.С. Нуралиева, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, А.Е. Шмидт, О.А. Суворова, К.С. Атаман

Редактирование – С.Н. Авдеев, А.И. Ярошецкий, Г.С. Нуралиева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey N. Avdeev

Study concept and design – Sergey N. Avdeev, Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Text development – Sergey N. Avdeev, Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Collection and processing of material – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman, Fatima T. Kurkueva, Aleksandr V. Goroshkov, Mikhail Khachaturov, Ivan S. Avdeev

Literature review – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Translation into English – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Material analysis – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Statistical processing – Andrey I. Yaroshetskiy, Natalya A. Tsareva, Galina V. Nekludova, Galiya S. Nuralieva, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Anna E. Shmidt, Olga A. Suvorova, Kirill S. Ataman

Editing – Sergey N. Avdeev, Andrey I. Yaroshetskiy, Galiya S. Nuralieva,

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

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

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

Неклюдова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Нуралиева Галия 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

Мерзоева Замира Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, заведующая отделением пульмонологии Университетской клинической больницы №4; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Трушенко Наталья Владимировна, 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 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

Шмидт Анна Евгеньевна, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; a_e_schmidt@mail.ru

Суворова Ольга Александровна, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>; Olga.a.suvorova@mail.ru

Атаман Кирилл Сергеевич, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>; kiataman@yandex.ru

Куркиева Фатима Тамерлановна, ординатор 1 года кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7616-1239>; Kurkievafatima-1999@yandex.ru

Горошков Александр Валерьевич, ординатор 1 года кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0000-2444-6523>; Etozhalex@gmail.com

Хачатуров Михаил Викторович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com

Авдеев Иван Сергеевич, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ivan.avdeev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>

Ярошецкий Андрей Игоревич, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; dr.intensivist@gmail.com

Information about the authors:

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 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

Natalya A. Tsareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher of the 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

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher at the 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

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pulmonology, Head of the Department of Pulmonology, University Clinical Hospital No. 4; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher of the Clinical Laboratory, 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

Anna E. Shmidt, Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; a_e_schmidt@mail.ru

Olga A. Suvorova, Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>; Olga.a.suvorova@mail.ru

Kirill S. Ataman, Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>; kiataman@yandex.ru

Fatima T. Kurkueva, 1st year Resident at the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7616-1239>; Kurkievafatima-1999@yandex.ru

Aleksandr V. Goroshkov, 1st year Resident at the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2444-6523>; Etozhalex@gmail.com

Mikhail V. Khachaturov, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com

Ivan S. Avdeev, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>; ivan.avdeev@list.ru

Andrey I. Yaroshetskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; dr.intensivist@gmail.com

Острый бронхит: место, роль и эффективность фитотерапии

М.Ю. Коркмазов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Н.В. Корнова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

Е.В. Костенко², <https://orcid.org/0009-0008-1357-2434>, Kachurina.alena2017@yandex.ru

А.М. Коркмазов¹, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Челябинская областная клиническая больница; 454048, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 70

Резюме

Введение. Актуальным вопросом современной медицины все еще остается ранняя диагностика и лечение вирус-ассоциированных респираторных инфекций. В этом контексте особую актуальность приобретают инфекционные поражения трахеобронхиального дерева, связанные высокой частотой встречаемости и ограниченным применением медикаментозной терапии. Анализ отдельных механизмов развития острого бронхита позволит подобрать дополнительную курсовую фитотерапию с высокой эффективностью и безопасностью.

Цель. Определить эффективность использования в курсовом превентивном лечении препаратов растительного происхождения на основании клинико-эпидемиологического анализа заболеваемости острым бронхитом и изучения патогенетических механизмов развития заболевания.

Материалы и методы. Проведено открытое контролируемое сравнительное клиническое исследование на 63 пациентах с диагнозом острого бронхита вирусной этиологии превентивного использования в комплексной терапии фитопрепарата, содержащего экстракт листьев плюща обыкновенного, и оценена его клиническая эффективность и безопасность.

Результаты. Анализ литературы показал высокую заболеваемость острым бронхитом в период вспышки острых респираторных вирусных инфекций, вариабельность клинического течения и необходимость использования дополнительных методов лечения. Отмечена более ранняя положительная динамика у лиц, применявших помимо стандартной терапии фитопрепарат, содержащий экстракт листьев плюща обыкновенного по сравнению с препаратами аминокислотного производного цистеина, в виде купирования всех симптомов – уже на 5-й день. Препарат легко переносился пациентами, побочных явлений не наблюдалось.

Заключение. Превентивное использование в комплексной терапии острого бронхита препарата растительного происхождения, обладающего муколитическим действием и способствующего облегчению отхождения мокроты, позволяет в более короткие сроки добиться выздоровления.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, острый бронхит, фитопрепарат, кашель, профилактика осложнений

Для цитирования: Коркмазов МЮ, Корнова НВ, Костенко ЕВ, Коркмазов АМ. Острый бронхит: место, роль и эффективность фитотерапии. *Медицинский совет*. 2023;17(20):138–147. <https://doi.org/10.21518/ms2023-278>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute bronchitis: place, role and effectiveness of phytotherapy

Musos Yu. Korkmazov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Natalia V. Kornova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

Elena V. Kostenko², <https://orcid.org/0009-0008-1357-2434>, Kachurina.alena2017@yandex.ru

Arsen M. Korkmazov¹, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, Korkmazov09@gmail.com

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454048, Russia

Abstract

Introduction. An urgent issue of modern medicine is still early diagnosis and treatment of virus-associated respiratory infections. In this context, infectious lesions of the tracheobronchial tree, associated with a high incidence and limited use of drug therapy, are of particular relevance. Analysis of individual mechanisms for the development of acute bronchitis will allow you to choose the addition of course treatment with herbal remedies with high efficiency and safety.

Aim. Based on the clinical and epidemiological analysis of the incidence of acute bronchitis and the study of the pathogenetic mechanisms of the development of the disease, to determine the effectiveness of the use of herbal preparations in the course of preventive treatment.

Materials and methods. An open, controlled, comparative clinical study was conducted on 63 patients with a diagnosis of acute bronchitis of viral etiology of preventive use in the complex therapy of a phytopreparation containing an extract of common ivy leaves and to evaluate its clinical efficacy and safety.

Results. Analysis of the literature showed a high incidence of acute bronchitis during the outbreak of acute respiratory viral infections, the variability of the clinical course and the need to use additional methods of treatment. An early positive trend was noted in people who, in addition to standard therapy, used a phytopreparation containing an extract of ordinary ivy leaves in comparison with preparations of the amino acid derivative of cysteine relief of all symptoms already on the 5th day. The drug was easily tolerated by patients; no side effects were observed.

Conclusions. Preventive use in the complex therapy of acute bronchitis, herbal preparations with mucolytic action, which facilitate sputum discharge, allows for a faster recovery.

Keywords: acute respiratory viral infection, acute bronchitis, herbal medicine, cough, prevention of complications

For citation: Korkmazov MYu, Kornova NV, Kostenko EV, Korkmazov AM. Acute bronchitis: place, role and effectiveness of phytotherapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):138–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-278>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Приоритетной задачей Министерства здравоохранения Российской Федерации является укрепление здоровья граждан путем внедрения новых диагностических технологий и использования современных высокоэффективных лекарственных препаратов. В этом контексте актуальными остаются вопросы ранней диагностики и лечения вирус-ассоциированных респираторных заболеваний, в том числе коронавирусной инфекции, где особое место занимают инфекционные поражения трахеобронхиального дерева. Необходимо отметить, что при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и гриппе воспалительные осложнения со стороны нижних дыхательных путей занимают лидирующее место в структуре всех инфекционных заболеваний, превышая 90%. По данным Всемирной организации здравоохранения эта цифра составляет до 1 млрд чел. в год [1–4]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 30 млн чел., заболевших ОРВИ и гриппом, экономический ущерб от которых достигает до 40 млрд руб. в год и составляет до 80% от всех зарегистрированных инфекционных патологий [5, 6]. Например, в течение первого года жизни у ребенка может наблюдаться до 2–3 случаев заболевания ОРВИ, у взрослого населения – не менее 4 [7].

Нередко пациенты с острыми респираторными инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, пренебрегая квалифицированной медицинской помощью, проводят самостоятельное лечение домашними и народными средствами, что значительно искажает статистические данные реальных показателей заболеваемости ОРВИ. Неэффективное самолечение приводит к развитию осложнений и повышает обращаемость пациентов к смежным специалистам. Примером может служить присоединение бактериальной флоры при гипертрофии аденоидных вегетаций у детей, что может привести как к воспалению лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца Пирогова – Вальдейера, так и к развитию евстахиита, острого или обострению хронического среднего отита [8–11]. Опосредованный вирусной инфекцией, иммунологический дисбаланс при обострениях хронического отита способствует вовлечению и патологическому

ремоделированию костных структур среднего уха [12–15]. Подтверждая серьезность данного вопроса, можно привести другую важную составляющую ОРВИ – вторичную микробную контаминацию слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и развитие риносинуситов, повышающих риски возникновения орбитальных и внутричерепных осложнений [16–20].

Таким образом, возникновение острых респираторных заболеваний (ОРЗ), вызываемых вирусами, тропными к эпителию дыхательных путей, способствует присоединению вторичной бактериальной флоры. Среди наиболее частых вирусных возбудителей ОРЗ выделяют адено-, рино-, риносинцитиальные, энтеро- и метапневмовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, бока-, коронавирусы, а также их ассоциации [7, 21]. Кроме того, провоцируя развитие серьезных осложнений со стороны других органов и систем, ОРВИ могут приводить к летальным исходам. Среди осложнений, связанных с присоединением патогенной и условно-патогенной бактериальной флоры, выделяют специфические и вторичные [1, 22, 23]. Развитие острого фарингита или тонзиллита, катарального среднего отита и со стороны нижних дыхательных путей острого ларингита, ларинготрахеита, острого бронхита и пневмонии (до 50% всех внебольничных пневмоний) относят к местным осложнениям ОРВИ и гриппа. Среди общих осложнений наиболее часто встречаемыми являются бронхиальная астма (до 80% случаев), хроническая обструктивная болезнь легких (60%) [1, 24–28]. При вторичной бактериальной контаминации развиваются гнойные риносинуситы, тонзиллофарингиты, орбитальные осложнения, отиты, внутричерепные осложнения, бронхиты и пневмонии [24, 25].

По определению острый бронхит относится к острым инфекционным заболеваниям нижних дыхательных путей, возникает в любом возрасте и сопровождается высокой заболеваемостью (до 30–40% ежегодно). Заболевание в 90% случаев имеет вирусную природу и, как правило, является проявлением или осложнением ОРВИ на фоне присоединения вторичной бактериальной инфекции [29, 30]. Встречаемость острого бронхита в России составляет в среднем 75–250 на 1000 детей в год, т. е. в 2 раза больше, чем пневмонии [31].

К предрасполагающим факторам развития острого бронхита относят переохлаждение, пожилой или детский возраст, иммунодефицитные состояния, очаги хронической инфекции лор-органов, курение, заболевания желудочно-кишечного тракта (рефлюкс-эзофагит), загрязнение воздуха в промышленных городах, профессиональные вредности (ингаляционные химические агенты). Воздействие вирусной инфекции и присоединение бактериальной флоры приводят к поражению эпителиального слоя трахеи и бронхов, снижению способности к фильтрации вдыхаемого воздуха и удалению механических частиц, а назальная обструкция вызывает нарушение терморегуляции и увлажнение вдыхаемого воздуха. Продолжающийся воспалительный процесс усиливает отечность эпителия, угнетает мукоцилиарный клиренс в дыхательных путях. В связи в этом происходит патологическое нарушение нервной и гуморальной регуляции в слизистой оболочке дыхательных путей, что приводит к изменению вязкости бронхиального секрета и снижению в нем концентрации лизоцима, белка и сульфатов [32, 33].

В патогенезе острого бронхита можно выделить несколько стадий развития воспалительного процесса. В ответ на внедрение вирусного агента в эпителиальный слой слизистой оболочки трахеи и бронхов происходит высвобождение цитокинов воспаления, что обуславливает формирование таких общих симптомов, как лихорадка, недомогание, миалгии. На протяжении последующих 3 нед. регистрируется формирование транзиторной гиперреактивности эпителиальных клеток трахеи и бронхов, которая клинически проявляется в виде кашля, жесткого дыхания и сухих хрипов при аускультации [34].

Инфекционная контаминация слизистой оболочки трахеи и бронхов приводит к последующей гиперплазии бокаловидных клеток и гиперсекреции слизи, продуцируемой железами подслизистого слоя и бокаловидными клетками, снижению продукции бронхиального секрета, изменению реологических свойств. Постепенное сгущение образованной слизи и снижение ее текучести вызывают угнетение функции мерцательного эпителия и нарушение мукоцилиарного клиренса, обструкции трахеи и бронхов.

Исходя из характера воспалительной альтерации слизистой оболочки бронхов, по существующим классификациям острого бронхита различают: катаральный бронхит, когда преобладает воспаление поверхностных слоев слизистой оболочки бронхов, отечный и гнойный (присоединение вторичной гнойной флоры) [23, 25]. Одним из основных симптомов острого бронхита является сухой приступообразный кашель. В зависимости от характера воспаления и сроков присоединяется продуктивный кашель с трудноотделяемой мокротой, количество которой варьирует и имеет слизистый, слизисто-гнойный или гнойный характер и сопровождается болезненными ощущениями или дискомфортом в области груди. Аускультативно прослушивается жесткое дыхание, сопровождающееся сухими хрипами, удлиняется акт выдоха, в ряде случаев наблюдается одышка, интоксикация в виде повышения температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, головной боли и общей слабости.

В выработке секрета (мокроты) нижних дыхательных путей участвуют не только бокаловидные, но и эпителиальные клетки терминальных бронхиол и альвеол, бронхиальные железы, а сам секрет в различных количествах может состоять из трансудата, экссудата и продуктов распада клеток. В течение суток в организме здорового человека вырабатывается по 10–15 и до 100–150 мл (до 0,1–0,75 мл на кг массы тела человека) бронхиального секрета [24, 35]. Развитие воспалительной реакции приводит к формированию мукостаза, нарушению дренажной функции бронхов, увеличению вязкости секрета и снижению содержания в нем секреторного IgA и, как следствие, нарушению местного иммунного ответа [36–38].

Известно, что в патогенезе кашлевого рефлекса участвуют следующие взаимосвязанные компоненты: триггеры действуют на кашлевые рецепторы слизистой оболочки в гортани, трахее, бронхах, пищеводе, что приводит к передаче импульса на афферентные ветки блуждающего нерва, расположенного в продолговатом мозге, – так называемый медуллярный кашлевой центр. Афферентные нервы (тройничный, языкоглоточный, диафрагмальный) через полисинаптические связи вызывают рефлекторное сокращение мышц-эффекторов (диафрагмы и грудной клетки, мышц гортани и бронхов) [39, 40]. Таким образом, кашель может иметь рефлекторный, защищающий дыхательные пути от агрессивных триггерных факторов характер или проявляться как один из симптомов заболевания. Как правило, у пациентов с кашлем наблюдается быстрая физическая утомляемость, появляется одышка, нарушается сон и работоспособность, падает успеваемость в учебе, спорте, что в целом приводит к значительному снижению качества жизни [41–43].

Существующие классификации в полной мере отражают характеристики кашля и позволяют выставлять диагноз. В зависимости от длительности воспалительного процесса различают острый (3 нед.), подострый (3–8 нед.) и хронический бронхит (более 8 нед.). Характер кашля варьируется от сухого и непродуктивного при попадании, например, инородных тел в трахею и бронхи, изолированного или смешанного характера вследствие воздействия раздражающих веществ, сердечно-сосудистой патологии, хронических заболеваний дыхательной системы (бронхиальная астма), заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагальная болезнь) до продуктивного или смешанного на фоне синуситов (в случае назофарингеальных затеков отделяемого), бронхитов, пневмоний, злокачественных новообразований легких [41, 44].

Продуктивный кашель при определенной вязкости, эластичности, адгезивности мокроты является защитной функцией организма [31, 33]. В начальной стадии острого бронхита вирусы поражают эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, происходит адгезия, репликация и репродукция с последующим разрушением клеток, раздражение чувствительных окончаний блуждающего нерва, проведение импульса в кашлевой центр продолговатого мозга, и появляется сухой непродуктивный кашель. Регистрируется гиперсекреция слизи железами слизистой оболочки и бокаловидными клетками с их гиперплазией.

Угнетение работы реснитчатого эпителия и реологии самой слизи в трахеобронхиальном дереве приводит к снижению мукоцилиарного клиренса в нижних дыхательных путях [34, 41, 45].

Изменение консистенции секрета бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов приводит к повышению адгезии бактериальной флоры и их контаминации, что, в свою очередь, также угнетает работу мерцательного эпителия, дренажные функции и, уменьшая бактерицидные свойства назального и бронхиального секрета, снижает местную иммунологическую реакцию. Повышение вязко-эластичных свойств секрета сопровождается снижением IgA интерферонов, лизоцимов, лактоферрина, являющихся основными факторами местного иммунитета. Переход слизистого секрета в слизисто-гнойный и гнойный снижает продукцию кислых и увеличивает количество нейтральных муцинов, приводя к полимеризации секрета за счет образования между молекулами муцина дисульфидных водородных связей. Это приводит к нарушению количественных соотношений между слоями геля и золя с преобладанием первого (60 : 40%), и отделяемое становится более густым [4, 42]. Также в результате повышения активности протеолитических ферментов бактериальной флоры и лейкоцитов, травматизации клеток слизистой оболочки изменяются эластические и адгезивные свойства секрета, еще больше увеличивается его вязкость, что приводит к нарушению целостности слизистой оболочки бронхов и развитию затяжного рецидивирующего воспалительного процесса и далее – к хронизации заболевания. Она сопровождается непродуктивным сухим приступообразным кашлем, при котором не происходит эвакуация патологического секрета из дыхательных путей. В таких случаях необходимо проведение противокашлевой терапии для перевода кашля в продуктивный для санации слизистой оболочки дыхательных путей.

Согласно клиническим рекомендациям, противовоспалительная терапия с включением секретолитических и отхаркивающих препаратов является важной составляющей при лечении острых и хронических бронхолегочных заболеваний у взрослых и детей [24, 27].

В лечении кашля используют несколько групп препаратов, основными из которых являются противокашлевые и мукоактивные средства. Так, препараты, подавляющие кашель, могут быть периферического и центрального механизма действия и показаны в первые 1–2 дня острой респираторной инфекции при сухом приступообразном кашле для улучшения качества жизни. При продуктивном кашле, как правило, они противопоказаны. Препараты, обладающие центральным механизмом действия, подавляют кашлевой рефлекс, угнетая соответствующие участки продолговатого мозга. К ним относят опиоидные (кодеин- и морфинсодержащие) и неопиоидные препараты. Лекарственные средства периферического действия обладают местноанестезирующим эффектом, уменьшают раздражение кашлевых рецепторов и подавляют рецепторы растяжения бронхов [43]. В отличие от них, мукоактивные препараты обладают свойствами изменять количество и вязкость секрета, по механизму действия делятся

на три группы: мукокинетики, изменяющие соотношение фракции золя и улучшающие его текучесть; муколитики, изменяющие реологические свойства воспалительного секрета, воздействуя на фракцию геля, и уменьшающие эластичность и вязкость; мукорегуляторы, регулирующие выработку трахеобронхиального секрета [37, 42, 46].

Мукоактивные препараты могут быть синтетическими или иметь природное происхождение. Синтетические муколитики изменяют структуру секрета, к ним относятся производные цистеина [5, 23]. Фитопрепараты усиливают секрецию за счет рефлекторного раздражения желез слизистой оболочки дыхательных путей. Комбинированные препараты для терапии кашля совмещают в своем составе противокашлевые, антигистаминные, отхаркивающие средства и деконгестанты и имеют значительное количество побочных эффектов [24, 37].

Лечение травами (фитотерапия) практиковалось много тысяч лет, древнейшие народы использовали целебные травы для лечения различных заболеваний. А во времена Галена из трав готовили лекарственные препараты, удаляя балластные вещества, не оказывающие лечебного воздействия. В XXI в. фитотерапия получила новый импульс развития, препараты, в составе которых используются травы, активно применяют в терапии множества заболеваний, они входят в стандарты терапии и клинические рекомендации. В процессе эволюции сохраняется близость растительного и животного мира по биохимической природе. Комплекс веществ, находящийся в части растений, оказывает положительные эффекты на организм человека. В этот комплекс входят нативные протеины, витамины, микроэлементы, эфирные масла. Благодаря наличию таких комплексов фитопрепараты физиологически воздействуют на организм человека без выраженной агрессии, и при их применении возникает стойкий положительный лечебный эффект [31]. Современные фитопрепараты стали более эффективными за счет возможности точного дозирования и промышленного стандартизированного производства препаратов. Высокий уровень безопасности стандартизированных фитопрепаратов позволяет использовать их в более длительные сроки с сохранением терапевтической эффективности. Большинство фитопрепаратов практически не имеют противопоказаний или имеют их малое число [42]. Одной из причин приверженности пациентов к фитопрепаратам является отсутствие побочных проявлений или их незначительность, мягкое терапевтическое воздействие и потенцирование действия других лекарственных средств. Кроме того, фитопрепараты с отхаркивающим эффектом могут быть монокомпонентными или, наоборот, содержать несколько различных растений и обладать спазмолитическими, анальгезирующими, противовоспалительными, антиоксидантными и другими эффектами.

В аптечной сети представлено большое количество лекарственных средств, обладающих отхаркивающим действием, на основе растительного сырья, такого как листья эвкалипта, мать-и-мачехи, плюща, подорожника, термосис, душица, тимьян, чабрец, корни солодки, алтея,

девясила, терапевтический эффект которых зависит от входящих в их состав компонентов. Необходимо отметить, что у всех отхаркивающих фитопрепаратов действующим началом являются алкалоиды и сапонины, влияющие, как было отмечено, на реологические свойства трахеобронхиального секрета, активность работы мерцательного эпителия, а также оказывающие бактерицидный эффект. В состав большинства отхаркивающих фитопрепаратов входят эфирные масла, которые обладают муколитическим, противовоспалительным, бронхоспазмолитическим действием, и флавоноиды, обладающие антиоксидантной активностью [47].

При сухом непродуктивном кашле для облегчения отхождения мокроты и в качестве противокашлевых средств применяются летучие бальзамы: пинены, терпены и препараты для стимуляции гастропульмонального рефлекса, например, термопсис, алтей. Первые подразделяются на препараты прямого и непрямого действия. Препараты прямого действия на трахеобронхиальное дерево вызывают гиперемия слизистой оболочки бронхов, стимулируют бронхиальные железы и разжижая золь-слой. Но применение таких препаратов не всегда эффективно.

Таким образом, вышеописанные эпидемиологические показатели заболеваемости острым бронхитом при ОРВИ, анализ современных методов лечения и их эффективности предопределили необходимость поиска дополнительных возможностей превентивного использования в комплексной терапии перспективных лекарственных средств, к которым относятся фитопрепараты.

Цель – на основании клинко-эпидемиологического анализа заболеваемости острым бронхитом и изучения патогенетических механизмов развития заболевания определить эффективность использования в курсовом превентивном лечении препаратов растительного происхождения.

Обоснованием для выбора указанной цели стали последние клинические рекомендации и заключения экспертов, в которых особое внимание как к более прогрессивному направлению уделяется использованию препаратов растительного происхождения в лечении различных видов кашля. Связано это прежде всего с их эффективным включением в репаративно-регенеративные процессы благодаря содержанию в составе биологически активных веществ, обладанию меньшим количеством побочных эффектов и осложнений, более легкой переносимостью пациентами [22–24, 27, 35, 39, 48].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре оториноларингологии Южно-Уральского государственного медицинского университета с декабря 2022 по март 2023 г. проведено открытое контролируемое сравнительное клиническое исследование, в котором приняли участие 63 пациента, из них 34 женщины и 29 мужчин в возрасте от 20 до 35 лет, не имеющие вредных привычек (курение).

Критерием включения являлся острый бронхит вирусной этиологии, наиболее часто встречающийся в указанный календарный период. Задачей исследования являлась

оценка эффективности и безопасности превентивного использования в комплексной терапии фитопрепарата, содержащего экстракт листьев плюща обыкновенного, относительно аминокислотного производного цистеина, на 5, 7 и 10-й день терапии в сравнении с группой пациентов, не получавших в комплексной терапии муколитические препараты, облегчающие отхождение мокроты.

Наиболее часто в фитопрепаратах с отхаркивающим действием используется экстракт листьев плюща [3, 25, 34]. Плющ является лекарственным растением с уникальным целебным действием. Упоминания о его использовании в виде настоя или отвара при лечении боевых ран и ожогов, аменореи и родовой слабости встречаются в европейских средневековых травниках и трудах Авиценны. Так, Авиценна в своих трудах описывал выраженное противопаразитарное и ранозаживляющее свойство плюща. В Риме, Греции и Древнем Египте плющ был культовым растением и считался символом бессмертия, листья растения изображали на различных бытовых и религиозных предметах. До настоящего времени листья плюща используют в народной медицине при хронических воспалениях слизистых оболочек, туберкулезе, рахите, ожогах и гнойных ранах из-за содержания в его составе сапонинов, металлов, кислот, витамина А и Е, каротина, инозита, гедерина и т. д. Еще в 1949 г. А.И. Calabrese, а в 1975 г. В.Ф. Смычков и Н.Ф. Фарашук установили, что сапонины, входящие в состав плюща, оказывают сильное антибактериальное и противовоспалительное действие. В литературе большое количество исследований посвящено противокашлевому эффекту экстракта плюща [42]. Выявлено, что хедерин, входящий в состав листьев, повышает активность β_2 -адренорецепторов, препятствует их блокированию при воспалительном процессе и усиливает их чувствительность к адреномиметикам эндогенного происхождения. Установлено, что β -гедерин, содержащийся в листьях, потенцирует выработку в легких сурфактанта, улучшающего секрецию. Сапонины олеанового типа рефлекторно стимулируют выработку секрета бокаловидными клетками бронхов, увеличивая объем и улучшая реологию, тем самым уменьшают вязкость мокроты и улучшают подвижность ресничек эпителиального слоя трахеобронхиального дерева [49].

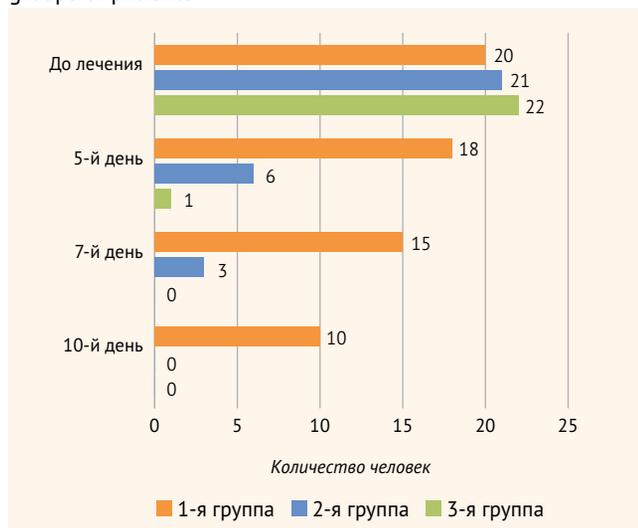
К отхаркивающим растительным препаратам фабричного стандартизованного производства на основе экстракта листьев плюща относится Геделикс® (Hedelix) [3, 16]. Владелец регистрационного удостоверения – Krewel Meuselbach, GmbH (Германия). Код АТХ (анатомо-терапевтическо-химическая классификация) – R05CA. Активное действующее вещество – экстракт листьев плюща лекарственного *Hedera helix*. Препарат представлен в виде сиропа и капель, в состав которых входит густой экстракт листьев плюща обыкновенного (2,2–2,9 : 1). Согласно официальной инструкции от компании-производителя и данным электронного справочника «Видаль», показанием для применения препарата является кашель с трудноотделяемой мокротой при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и бронхов. Сироп применяется внутрь после еды.

Схема приема препарата Геделикс® (Hedelix) в виде сиропа: дети до 1 года – 2,5 мл 1 раз в день, разбавляя водой, дети 1–4 лет принимают 2,5 мл (1/2 мерной ложки) средства 3 раза в день, дети 4–10 лет принимают 2,5 мл (1/2 мерной ложки) средства 4 раза в день, взрослые и дети старше 10 лет 3 раза в день по 5 мл. Схема приема препарата Геделикс® (Hedelix) в виде капель: дети 2–4 лет принимают 16 капель средства 3 раза в день, дети 4–10 лет принимают по 21 капле 3 раза в день, взрослые и дети старше 10 лет – 3 раза в день по 31 капле. Препарат Геделикс® (Hedelix) в виде сиропа и капель не содержит сахар, разрешен к применению у пациентов с сахарным диабетом. Курс лечения препаратом составляет не менее 7 дней, после прекращения кашля рекомендовано применение в течение 2–3 дней. Противопоказанием к применению является повышенная чувствительность к компонентам препарата, наследственная непереносимость фруктозы, недостаточность аргининосукцинат-синтетазы, беременность и период лактации. Побочное действие может проявляться в виде аллергических реакций, тошноты, диареи, редко могут встречаться боли в эпигастральной области.

Клинические проявления острого бронхита у всех пациентов протекали с симптомами умеренной интоксикации, субфебрильной температурой тела, малопродуктивным кашлем и классическими физикальными поражениями бронхов. При аускультативном обследовании у всех пациентов наблюдалось жесткое дыхание, сухие хрипы, легочной перкуторный звук над всей поверхностью легких. В общем анализе крови отмечалась незначительно выраженная лейкопения ($3-5 \times 10^9$ Ед/л), лимфоцитоз, моноцитоз, что подтверждало вирусную природу воспалительного процесса.

Методом случайной выборки пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на 3 группы. Первая группа – 20 пациентов с острым бронхитом на фоне острой вирусной инфекции, получающие стандартную консервативную терапию без муколитических отхаркивающих препаратов. Вторая группа – 21 пациент

- **Рисунок 1.** Наличие малопродуктивного кашля в исследуемых группах пациентов
- **Figure 1.** The presence of unproductive cough in the studied groups of patients



с острым бронхитом вирусной этиологии, получающий стандартную консервативную терапию и ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день. Третья группа – 22 пациента с острым бронхитом на фоне ОРВИ, получающие стандартную терапию с применением растительного препарата Геделикс на основе экстракта листьев плюща в виде сиропа в рекомендованной возрастной дозировке по 1 мерной ложке (5 мл) 3 раза в день.

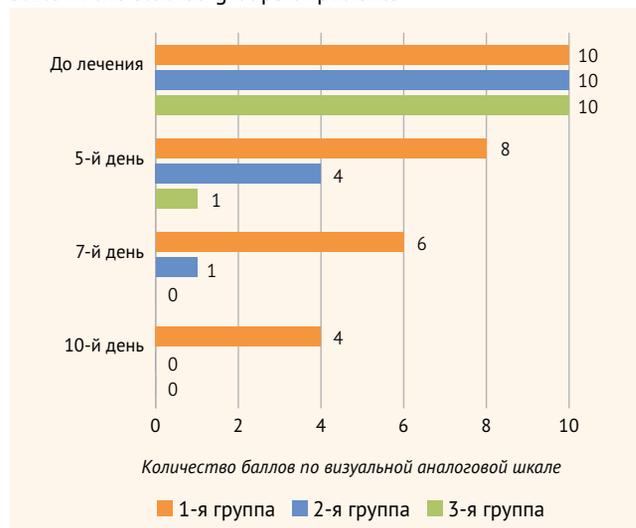
Оценка терапии проводилась с соблюдением принципов доказательной медицины. Оценивались такие клинические признаки, как респираторный синдром (продолжительность кашля, продуктивность и выраженность), интоксикационный синдром (повышение температуры тела, слабость, нарушение аппетита) и аускультативные признаки. Длительность терапии – 7–10 дней. Оценка степени интенсивности, продуктивности кашля проводилась с применением цифровой оценочной шкалы (ВАШ – визуальная аналоговая шкала), где пациенты отмечали от 0 – отсутствие кашля до 10 – малопродуктивный или максимально интенсивный сухой кашель. Динамика симптомов у пациентов всех групп представлена на рис. 1, 2.

На фоне проводимой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в 3-й группе (с применением препарата Геделикс) в виде изменения кашля на продуктивный с его последующим исчезновением и купированием всех симптомов на 5-й день, во 2-й группе (с применением ацетилцистеина) – на 7-й день, в 1-й группе на 10-й день регистрировалось сохранение незначительного респираторного синдрома и аускультативных признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты динамики малопродуктивного кашля у пациентов с острым бронхитом на фоне проводимой терапии на 5, 7 и 10-й день представлены на рис. 1. Выявлено изменение кашля на продуктивный с его последующим исчезновением на 5-й день в группе пациентов,

- **Рисунок 2.** Интенсивность кашля по визуальной аналоговой шкале в исследуемых группах пациентов
- **Figure 2.** Cough intensity according to the visual analogue scale in the studied groups of patients



принимающих растительный препарат Геделикс, на 7-й день – в группе с применением ацетилцистеина и сохранение в течение 10 дней сухого непродуктивного кашля у пациентов, не принимавших муколитические отхаркивающие препараты. Динамика интенсивности и продуктивности кашля с применением цифровой оценочной шкалы (ВАШ) представлена на *рис. 2*.

Зарегистрирована высокая интенсивность и непродуктивность кашля у пациентов всех групп до лечения. Отмечается значительная динамика у пациентов с применением растительного препарата Геделикс на 5-й день и исчезновение кашля – на 7-й день. В группе пациентов, принимавших ацетилцистеин, также отмечалась положительная динамика на 5-й и 7-й день с исчезновением симптомов на 10-й день терапии. У пациентов, не принимавших муколитические отхаркивающие препараты, положительная динамика на 5-й, 7-й день незначительная, на 10-й день лечения сохранялся малопродуктивный кашель средней интенсивности. Таким образом, экстракт листьев плюща проявил выраженный секретолитический и бронхолитический эффект, нормализуя вязкость мокроты и улучшая дренаж трахеобронхиального дерева, более раннее восстановление бактерицидности бронхиального секрета, уменьшил активность и длительность воспалительного процесса.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 26 лет, обратилась на прием к пульмонологу с жалобами на приступообразный кашель с плохо отходящей мокротой. Из анамнеза следует, что считает себя больной в течение 7 дней, после контакта с коллегой на работе с признаками ОРВИ появились выделения из носа, боль и першение в горле, повышения температуры тела не было. Лечилась самостоятельно, принимала противовирусные гомеопатические препараты, сосудосуживающие капли в нос, проводила промывание носа изотоническим раствором морской воды и полоскание горла отварами трав. Через 4 дня после начала заболевания выделения из носа прекратились, появился сильный кашель со скудной мокротой, повышение температуры тела до 37,2 °С. Из анамнеза жизни отмечает перенесенные заболевания: ОРВИ, грипп, ларингит, трахеобронхит,

аллергические реакции на антибиотики пенициллинового ряда в виде крапивницы.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, температура тела 37,2 °С. Кожные покровы обычной окраски, слизистые оболочки лор-органов розовые, влажные. При аускультации дыхание жесткое с двух сторон, проводится во все отделы легких, единичные сухие хрипы в верхних отделах грудной клетки. Частота дыхательных движений 18 в минуту, частота сердечных сокращений 72 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные. Пальпаторно живот мягкий, безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Стул, диурез в норме. В клиническом анализе крови лейкоциты – $5,03 \times 10^9$ Ед/л, эритроциты – $4,35 \times 10^9$ Ед/л, гемоглобин – 123 г/л, палочкоядерные нейтрофилы – 1, сегментоядерные нейтрофилы – 48, лимфоциты – 39, моноциты – 10, эозинофилы – 3, базофилы – 0, скорость оседания эритроцитов – 9 мм/ч. На рентгенограмме легких очагово-инфильтративных теней не выявлено, отмечается усиление легочного рисунка в верхних отделах. В связи с показаниями назначен прием противовирусных препаратов 200 мг 4 раза в день 5 дней, сироп Геделикс по 5 мл 3 раза в день в течение 7 дней. Через 4 дня пациентка отметила значительное улучшение состояния, редкий периодический кашель с хорошо отходящей мокротой. Через 7 дней на приеме жалоб не предъявляет, при аускультации дыхание везикулярное, проводится на всех участках легких, хрипов нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование муколитического отхаркивающего растительного препарата Геделикс® (Hedelix) на основе экстракта листьев плюща обыкновенного у пациентов с острым бронхитом, принимавших препарат дополнительно к стандартной терапии, выявило значительную положительную динамику в более короткие сроки (5-й день) с исчезновением всей основной клинической симптоматики (7-й день) с хорошей переносимостью и отсутствием побочных явлений.

Поступила / Received 15.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.07.2023
Принята в печать / Accepted 18.07.2023



Список литературы / References

- Биличенко ТН, Чучалин АГ. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):22–26. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32695>. Bilichenko TN, Chuchalin AG. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(1):22–26. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32695>.
- Silveira D, Prieto-Garcia JM, Boylan F, Estrada O, Fonseca-Bazzo YM, Jamal CM et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol*. 2020;11:581840. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>.
- Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Корнова НВ, Белашангин АС. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;16(8):79–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
- Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Beloshangin AS. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
- Юшук НД, Венгеров ЮА (ред.). *Инфекционные болезни: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104 с.
- Суринов АЕ (ред.). *Российский статистический ежегодник*. 2018. М.: Росстат; 2018. 694 с. Режим доступа: <https://www.gks.ru/storage/media-bank/year18.pdf>.
- Seo YB, Song JY, Choi MJ, Kim IS, Yang TU, Hong KW et al. Etiology and clinical outcomes of acute respiratory virus infection in hospitalized adults. *Infect Chemother*. 2014;46(2):67–76. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.2.67>.
- Денисова АР, Максимов МЛ. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(2):99–103. Режим доступа:

- https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/. Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(2):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
8. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Кормазов АМ, Смирнов АА. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;16(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM, Smirnov AA. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
 9. Зырянова КС, Кормазов МЮ, Дубинец ИД. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний лор-органов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;3(3):27–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wljzsh>.
Zyryanova KS, Korkmazov MYu, Dubinets ID. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of ENT diseases in children. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;3(3):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wljzsh>.
 10. Гизингер О, Щетинин С, Кормазов М, Никушкина К. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач*. 2015;7(7):56–59. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-07-14>.
Gizinger O, Shchetinin S, Korkmazov M, Nikushkina K. Ozonated oil in the combination therapy of adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;7(7):56–59. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-07-14>.
 11. Кормазов МЮ, Ленгина МА. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии*. 2012;55(5):76–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ynycybq>.
Korkmazov MYu, Lengina MA. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochlear-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;55(5):76–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ynycybq>.
 12. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Учаев ДА, Ангелович МС. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):44–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitskiy AI, Uchaev DA, Angelovich MS. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients with chronic suppurative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(5):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
 13. Кормазов МЮ, Кормазов АМ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Кривопапов АА. Особенности альтеративного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189–200. Режим доступа: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406>.
Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, Lengina MA, Krivopalov AA. Features of the alternative effect of impulse noise on the auditory analyzer in athletes: prognosis, correction and prevention. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189–200. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406>.
 14. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Даньшова ЕИ, Скирпичников ИН, Мокина МВ, Мирзагалиев ДМ. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет*. 2021;18(18):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitskiy AI, Danshova EI, Skirpichnikov IN, Mokina MV, Mirzagaliev DM. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;18(18):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
 15. Талибов АХ, Кормазов МЮ, Ленгина МА, Кривопапов АА, Гришаев НВ. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(4):29–41. Режим доступа: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1595>.
Talibov AKh, Korkmazov MYu, Lengina MA, Krivopalov AA, Grishaev NV. Personalized approach to improving the quality of life and psychophysical readiness of weightlifters through the correction of sensory and vasomotor disorders of ENT organs. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(4):29–41. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1595>.
 16. Ленгина МА, Кормазов МЮ, Синицкий АИ. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносепто-пластике и возможности их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2012;6(6):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pmyrab>.
Lengina MA, Korkmazov MYu, Sinitskiy AI. Biochemical indicators of oxidative stress of the nasal mucosa during rhinoseptoplasty and the possibility of their correction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;6(6):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pmyrab>.
 17. Кормазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Ястремский АП. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;18(18):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Yastremskiy AP. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;18(18):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
 18. Булгакова ВА. Терапия кашля у детей с острыми респираторными инфекциями: как сделать обоснованный выбор. *Лечащий врач*. 2018;9(9):46–49. Режим доступа: <https://www.lvvrach.ru/2018/09/15437080>.
Bulgakova VA. Cough therapy in children with acute respiratory infections: how to make an informed choice. *Lechaschi Vrach*. 2018;9(9):46–49. (In Russ.) Available at: <https://www.lvvrach.ru/2018/09/15437080>.
 19. Кормазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Кормазов АМ, Корнова НВ, Рябенко ЮИ. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-D10>.
Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Ryabenko Yul. Distinct indexes of immunological reactivity in surgical alteration of ORL organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-D10>.
 20. Кормазов МЮ, Корнова НВ, Ленгина МА, Смирнов АА, Кормазов АМ, Дубинец ИД. Эффективная антибактериальная терапия внебольничной оториноларингологической респираторной инфекции (клиническое описание). *Медицинский совет*. 2022;20(20):73–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
Korkmazov MYu, Kornova NV, Lengina MA, Smirnov AA, Korkmazov AM, Dubinets ID. Effective antibiotic therapy for community-acquired otorhinolaryngological respiratory infection (clinical description). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;20(20):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
 21. Крюков АИ, Туровский АБ, Колбанова ИГ, Мусаев КМ, Карасов АБ. Основные принципы лечения острой респираторной вирусной инфекции. *РМЖ*. 2019;8(1):46–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Osnovnye_principiy_lecheniya_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii/.
Kryukov AI, Turovskii AB, Kolbanova IG, Musaev KM, Karasov AB. Guidelines for the acute respiratory viral infection treatment. *RMJ*. 2019;8(1):46–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Osnovnye_principiy_lecheniya_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii/.
 22. Чучалин АГ, Абрисимов ВН. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 152 с.
 23. Чучалин АГ (ред.). *Пульмонология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 800 с.
 24. Чуланов ВП, Горелов АВ, Малявин АГ, Зайцев АА, Малеев ВВ, Арсланова ЛВ и др. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1.
 25. Зайцев АА, Кулагина ИЦ. Острый бронхит. *Фарматека*. 2015;14(14):89–95. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/31936>.
Zaitsev AA, Kulagina ITs. Acute bronchitis. *Farmateka*. 2015;14(14):89–95. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/31936>.
 26. Кормазов МЮ, Солодовник АВ, Кормазов АМ, Ленгина МА. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет*. 2021;18(18):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
Korkmazov MYu, Solodovnik AV, Korkmazov AM, Lengina MA. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;18(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
 27. Дайхес НА, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. *Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. М.; 2021. 55 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2.
 28. Кормазов МЮ, Ястремский АП, Корнова НВ, Ленгина МА, Кормазов АМ. Лечебно-диагностические подходы в терапии хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2022;20(20):90–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-90-99>.

- Korkmazov MYu, Yastremsky AP, Kornova NV, Lengina MA, Korkmazov AM. Therapeutic and diagnostic approaches in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(20):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-90-99>.
29. Tackett KL, Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25(6):586–590. <https://doi.org/10.1177/0897190012460826>.
 30. Зайцев АА. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *PMJ*. 2009;(23):1525–1529. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Napravleniya_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciy/. Zaitsev AA. Directions of pharmacotherapy and prevention of acute respiratory viral infections. *RMJ*. 2009;(23):1525–1529. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Napravleniya_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciy/.
 31. Гладких РА, Молочный ВП, Бутакова ЛВ, Троценко ОЕ, Резник ВИ, Полеско ИВ. Клинико-этиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей города Хабаровска в эпидемических сезонах 2014–2017 гг. *Детские инфекции*. 2018;17(2):6–14. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14>. Gladikh RA, Molochny VP, Butakova LV, Trotsenko OE, Reznik VI, Polesko IV. Clinical and etiological characteristics of acute respiratory viral infections in hospitalized children of the city of Khabarovsk in epidemic seasons 2014–2017. *Children Infections*. 2018;17(2):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14>.
 32. Hart AM. Evidence-based diagnosis and management of acute bronchitis. *Nurse Pract*. 2014;39(9):32–39. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000452978.99676.2b>.
 33. Colatto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res*. 2018;32(3):413–425. <https://doi.org/10.1002/ptr.5977>.
 34. Cwientek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.014>.
 35. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – summary. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl. 6):1–24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x>.
 36. Илькевич ТГ, Тейге СВ. Анализ состава современных комбинированных препаратов, применяемых для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Научный альманах*. 2015;(11-4):73–78. <https://doi.org/10.17117/na.2015.11.04.073>. Ilkevich TG, Teige SV. Analysis of the composition of modern combined drugs used for the symptomatic treatment of acute respiratory viral infections. *Scientific Almanac*. 2015;(11-4):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17117/na.2015.11.04.073>.
 37. Сафина АИ. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):180–183. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.932>. Safina AI. Treatment of cough in frequently ill children with acute respiratory tract infections. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):180–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.932>.
 38. Зырянова К, Дубинец И, Ершова И, Кормазов М. Стартовая терапия острого среднего отита у детей. *Врач*. 2016;(1):43–45. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-01-10>. Zyryanova K, Dubinets I, Ershova I, Korkmazov M. Initial therapy of acute otitis media in children. *Vrach*. 2016;(1):43–45. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-01-10>.
 39. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res*. 2012;26(12):1942–1947. <https://doi.org/10.1002/ptr.4671>.
 40. Прожерина Ю. Растительные средства для лечения кашля: эффективность, доказанная веками. *Ремедиум*. 2019;(1):27–30. Режим доступа: <https://elpub.ru/elpub-article/remedium-journal/351>. Prozherina Yu. Herbal medicine for cough: centuries-old efficacy. *Remedium*. 2019;(1):27–30. (In Russ.) Available at: <https://elpub.ru/elpub-article/remedium-journal/351>.
 41. Ястремский АП, Извин АИ, Корнова НВ, Захаров СД, Брагин АВ. Предикторы развития заболеваний лимфоглоточного кольца и их осложнений у спортсменов с различной двигательной активностью в условиях Урало-Сибирского региона. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(1):184–193. Режим доступа: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1724>. Yastremskii AP, Izvin AI, Kornova NV, Zakharov SD, Bragin AV. Predictors of the development of diseases involving Waldeyer's ring and their complications in athletes with different physical activity in the climate of the Ural and Siberian region. *Human. Sport. Medicine*. 2022;22(1):184–193. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1724>.
 42. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Смирнов ИВ. Комплексный подход к лечению кашля, изнутри и снаружи. Особенности применения препарата Эвкабал. *Фарматека*. 2019;(5):133–137. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.133-137>. Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Smirnov IV. Integrated approach to the treatment of cough, inside and out. Features of the use of Eucabal. *Farimateka*. 2019;(5):133–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.133-137>.
 43. Кормазов МЮ, Зырянова КС, Белошангин АС. Оценка клинической эффективности фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике рецидивов острых риносинуситов у детей г. Челябинска. *Медицинский совет*. 2016;(7):90–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>. Korkmazov MYu, Zyryanova KS, Beloshangin AS. Evaluation of the clinical efficacy of a phytotherapeutic drug in the treatment and prevention of recurring acute rhinosinusitis in children of Chelyabinsk. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
 44. Cwientek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine*. 2011;18(13):1105–1109. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.014>.
 45. Murgia V, Manti S, Licari A, De Filippo M, Ciprandi G, Marseglia GL. 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>.
 46. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res*. 2012;26(12):1942–1947. <https://doi.org/10.1002/ptr.4671>.
 47. Kostev K, Völp A, Ludwig F, Strehl C, Seifert G. Association between ivy leaves dry extract EA 575 prescriptions and antibiotic use, sick leave duration, and repeated infections in adult patients. *Postgrad Med*. 2022;134(3):333–340. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2015220>.
 48. Büechi S, Vögelin R, von Eiff MM, Ramos M, Melzer J. Open trial to assess aspects of safety and efficacy of a combined herbal cough syrup with ivy and thyme. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(6):328–332. <https://doi.org/10.1159/000088934>.
 49. Kruttschnitt E, Wegener T, Zahner C, Henzen-Bücking S. Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (*Hedera helix*) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;1910656. <https://doi.org/10.1155/2020/1910656>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – М.Ю. Кормазов
 Написание текста – Н.В. Корнова, Е.В. Костенко
 Сбор и обработка литературы – А.М. Кормазов
 Статистическая обработка – Е.В. Костенко, А.М. Кормазов
 Редактирование – М.Ю. Кормазов

Contribution of authors:

Study concept and design – Musos Yu. Korkmazov
 Text development – Natalia V. Kornova, Elena V. Kostenko
 Collection and processing of literature – Arsen M. Korkmazov
 Statistical processing – Elena V. Kostenko, Arsen M. Korkmazov
 Editing – Musos Yu. Korkmazov

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

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

Корнова Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; versache-k@mail.ru

Костенко Елена Викторовна, врач высшей категории, врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Челябинская областная клиническая больница; 454048, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 70; Kachurina.alena2017@yandex.ru

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

Information about the authors:

Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Korkmazov09@gmail.com

Natalia V. Kornova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; versache-k@mail.ru

Elena V. Kostenko, Doctor of the Highest Category, Pulmonologist of the Department of Pulmonology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454048, Russia; Kachurina.alena2017@yandex.ru

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

Преимущества быстрорастворимых форм антибиотиков в лечении инфекций нижних дыхательных путей

Н.Б. Лазарева , <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Е.В. Реброва, <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>, katrina1987@rambler.ru

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

Резюме

Антибактериальные препараты являются основой патогенетической терапии большинства инфекционных заболеваний, в том числе инфекций нижних дыхательных путей, которые продолжают занимать ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней во всем мире. В то же время продолжающийся неуклонный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, проблема создания и разработки новых антибактериальных препаратов для назначения в амбулаторной практике определяют степень важности оптимизации режима дозирования данной группы препаратов. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, препаратами выбора для лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторной практике остаются аминопенициллины и ингибиторозащищенные пенициллины. В литературном обзоре отечественных и зарубежных исследований подробно рассмотрены и систематизированы преимущества быстрорастворимых форм антибактериальных препаратов при проведении фармакотерапии инфекций нижних дыхательных путей. Высокая биодоступность быстрорастворимых лекарственных форм обеспечивает высокий уровень фармакодинамической и клинической эффективности, более благоприятный профиль безопасности, удобство применения у пациентов детского и пожилого возраста, а также у пациентов с нарушенной функцией глотания, имеет фармакоэкономические преимущества. Таким образом, использование диспергируемых форм антибактериальных препаратов в амбулаторной практике при лечении инфекций нижних дыхательных путей позволяет повысить эффективность фармакотерапии, улучшить переносимость и приверженность пациентов к лечению, что особенно важно при самостоятельном приеме лекарственных средств, оптимизировать затраты на лечение, что будет способствовать сдерживанию развития антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, инфекции нижних дыхательных путей, резистентность патогенов, защищенные бета-лактамы, амоксицилина клавуланат, быстрорастворимые формы

Для цитирования: Лазарева НБ, Реброва ЕВ. Преимущества быстрорастворимых форм антибиотиков в лечении инфекций нижних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2023;17(20):149–155. <https://doi.org/10.21518/ms2023-296>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Advantages of instant forms of antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections

Natalia B. Lazareva , <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Ekaterina V. Rebrova, <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>, katrina1987@rambler.ru

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

Abstract

Antibacterial drugs are the basis of pathogenetic therapy of most infectious diseases, including lower respiratory tract infections, which continue to occupy a leading place in the structure of morbidity and mortality from infectious diseases worldwide. At the same time, the continuing steady growth of antibiotic resistance of microorganisms, the problem of creating and developing new antibacterial drugs for use in outpatient practice determines the degree of importance of optimizing the dosage regimen of this group of drugs. According to domestic and foreign clinical recommendations, the drugs of choice for the treatment of lower respiratory tract infections in outpatient practice are aminopenicillins and inhibitor-protected penicillins. In the literature review of domestic and foreign studies, the advantages of instant forms of antibacterial drugs in the pharmacotherapy of lower respiratory tract infections are considered in detail and systematized. These include higher bioavailability of the drug, which provides an appropriate level of pharmacodynamic and clinical efficacy, a more favorable safety profile, ease of use in children and elderly patients, as well as in patients with impaired swallowing function, pharmacoeconomical advantages. Thus, the use of dispersible forms of antibacterial drugs in outpatient practice in the treatment of lower respiratory tract infections makes it possible to increase the effectiveness of pharmacotherapy, improve patient tolerance and adherence to treatment, which is especially important when taking medications independently, reduce treatment costs, which in combination helps to curb the development of antibiotic resistance.

Keywords: community-acquired pneumonia, lower respiratory tract infections, pathogen resistance, protected beta-lactams, amoxicillin clavulanate, instant dosage forms

For citation: Lazareva NB, Rebrova EV. Advantages of instant forms of antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(20):149–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-296>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах. По оценочным данным, число случаев внебольничной пневмонии (ВП) в России превышает 1,5 млн в год, а распространенность среди взрослого населения России составляет 5–8 случаев на 1000 человек. Несмотря на умеренные показатели летальности при ВП в общей популяции (<5%), у отдельных категорий больных (пожилые, проживающие в домах престарелых), а также при тяжелом течении заболевания летальность достигает 15–40%. Экономические потери общества включают не только прямые затраты на лекарственные средства и госпитализацию, но и ущерб, обусловленный временной и постоянной нетрудоспособностью и снижением производительности труда [1].

ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Основным возбудителем внебольничной пневмонии во всех возрастных группах является *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится до 30–50% всех случаев заболевания. Реже встречаются пневмонии, вызванные атипичными возбудителями (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* и грамотрицательными энтеробактериями [2].

Российские и международные клинические рекомендации свидетельствуют о необходимости применения аминопенициллинов, в том числе защищенных ингибиторами бета-лактамаз, в качестве терапии первой линии при амбулаторном лечении ВП легкой и средней степеней тяжести¹ [3]. Амбулаторным пациентам с установленным диагнозом ВП рекомендуется назначение пероральных лекарственных форм антибактериальных препаратов (АБП) системного действия с высокой биодоступностью с целью уменьшения риска осложнений и сокращения затрат [4]. В качестве препарата выбора у лиц в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии рекомендовано применение амоксициллина. Пациентам пожилого возраста и/или имеющим тяжелые сопутствующие заболевания рекомендовано применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой (табл. 1). Это сочетание препаратов оказывает бактерицидное действие в отношении ряда основных возбудителей внебольничных пневмоний, в первую очередь *S. pneumoniae*, характеризуется низкой

токсичностью и высоким профилем безопасности, а также многолетним опытом эффективного применения. Амоксициллина клавуланат эффективен не только в отношении *S. pneumoniae*, но и против бета-лактамазопroduцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, ряда энтеробактерий (*K. pneumoniae* и др.), метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов [5]. При нетяжелой ВП рекомендован пероральный путь введения антибиотиков, поскольку их парентеральное применение при высокой стоимости и риске постинъекционных осложнений не улучшает исходы терапии [6].

КЛЮЧЕВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИБИОТИКОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Все бета-лактамы антибиотики, доступные в настоящее время, содержат в своей структуре систему бета-лактамового кольца и циклического амида. Пенициллины представлены базовой бициклической структурой и 6-аминопенициллановой кислотой (6-АПА). Последняя состоит из замкнутого дипептида, образованного конденсацией L-цистеина и D-валина с образованием 2 колец – б-лактамового и тиазолидинового [7]. Первоначально пенициллины получали ферментацией: они представляли собой смеси различных б-лактамов. Возможность получения 6-АПА позволила создавать сотни синтетических и полусинтетических пенициллинов. Первым синтетическим пенициллином был метициллин, который отличается от бензилпенициллина замещениями метоксигруппами в положениях 2' и 6' бензольного кольца [8]. На сегодняшний день наиболее широкое распространение получили соединения, которые могут необратимо связываться с бета-лактамазами и, таким образом, инактивировать их – это клавулановая кислота, тазобактам, сульбактам [9]. Эти антибиотики имеют более широкий спектр антибактериальной активности, чем пенициллин (табл. 2).

Рассматривая эффективность использования АБП пенициллинового ряда против респираторных инфекций, важно отметить, что резистентность пневмококков к пенициллинам растет, что связывают с широким использованием пенициллиновых антибиотиков против пневмонии начиная с 60-х гг. прошлого века [10].

Рост резистентности *S. pneumoniae* к АБП является серьезной глобальной проблемой, ограничивающей выбор эмпирической терапии при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Уровень и структура устойчивости в разных странах имеют существенные различия, что доказывает необходимость получения актуальных региональных данных по чувствительности [11].

¹ Российское респираторное общество. *Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf.

● **Таблица 1.** Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых согласно российским клиническим рекомендациям (2021) [3]

● **Table 1.** Russian clinical guideline-based antibacterial therapy for community-acquired pneumonia in adults (2021) [3]

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
<i>Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов</i>		
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, без предшествовавшей антибактериальной терапии и не имеющих других факторов риска. Наиболее частые возбудители: <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь	Макролид (азитромицин, кларитромицин) внутрь
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, предшествовавшей антибактериальной терапией и/или имеющих другие факторы риска. Наиболее частые возбудители: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacterales</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь или ампициллин + сульбактам внутрь	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь
<i>Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре</i>		
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, без предшествовавшей антибактериальной терапии и не имеющих других факторов риска. Наиболее частые возбудители: <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Ампициллин в/в, в/м, или амоксициллин + клавулановая кислота в/в, в/м, или ампициллин + сульбактам в/в, в/м	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, предшествовавшей антибактериальной терапией и/или имеющих другие факторы риска	Амоксициллин + клавулановая кислота в/в, в/м, или ампициллин + сульбактам в/в, в/м, или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м, или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в, или цефтаролина фосамил в/в, или эртапенем в/в, в/м	
<i>Антибактериальная терапия тяжелой ВП в стационаре</i>		
Пациенты без факторов риска инфицирования. <i>P. aeruginosa</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, цефалоспорины без антисегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролина фосамил) – с макролидом (терапия выбора) или респираторным фторхинолоном (альтернатива) в/в	
Пациенты с факторами риска инфицирования. <i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем + циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в, или пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или моксифлоксацин или левофлоксацин в/в +/- аминогликозид II–III поколения (амикацин) в/в	
Пациенты с подтвержденной / предполагаемой аспирацией	Амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, пиперациллин + тазобактам, эртапенем – в комбинации с макролидом (терапия выбора) или респираторным фторхинолоном (альтернатива) в/в	
Пациенты с факторами риска инфицирования MRSA	Амоксициллин + клавулановая кислота ампициллин + сульбактам, цефотаксим или цефтриаксон дополнительно к стандартной АБТ рекомендуется назначение линезолида или ванкомицина, либо комбинация цефтаролина фосамила с макролидом или респираторным фторхинолоном в/в	

● **Таблица 2.** Классификация пенициллинов

● **Table 2.** Classification of penicillins

Группа	МНН
Природные	Бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин
Антистафилококковые	Оксациллин
Расширенного спектра (аминопенициллины)	Ампициллин, амоксициллин
Антисегнойные	
Карбоксипенициллины	Карбенициллин, азлоциллин
Уреидопенициллины	Пиперациллин
Комбинированные с ингибиторами β-лактамаз (ингибиторозащищенные)	Амоксициллин / клавулановая кислота, ампициллин / сульбактам, пиперациллин / тазобактам

Результаты российского многоцентрового эпидемиологического исследования «ПегАС 2014–2017» в целом свидетельствуют о невысокой активности ампициллина в отношении исследованных штаммов пневмококков: 14,3% изолятов относились к категории резистентных, 11,0% – чувствительных при увеличенной экспозиции препарата; МПК₅₀ составила 0,03 мг/л и располагалась в чувствительном диапазоне, МПК₉₀ – 4 мг/л (диапазон резистентности). В этой связи особую актуальность приобретает применение ингибитор-защищенных форм пенициллинов, в частности амоксициллина клавуланата [12].

Амоксициллина клавуланат и цефалоспорины III поколения могут применяться при инфекции, вызванной *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующими бета-лактамазы. У большинства β-лактамных АБП концентрация в паренхиме легкого меньше, чем в крови, а в мокроте – намного меньше, чем в слизистой бронхов. Поэтому для

успешного лечения требуются большие дозы АБП [13]. Эффективность бета-лактамов АБП зависит от времени, в течение которого концентрация препарата превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК). В терапевтических дозах большинство бета-лактамов эффективны против штаммов пневмококка, чувствительных к пенициллину и с промежуточной чувствительностью. В отношении *H. influenzae* эффективные концентрации создаются при использовании амоксициллина клавуланата, цефтриаксона и цефтриаксона. Большое значение при выборе антибактериальных препаратов имеют фармакокинетические параметры (повышенные показатели биодоступности, проникновение в бронхиальный секрет, создание высоких концентраций в очаге воспаления), профиль безопасности и удобство применения [14–16]. Фармакокинетические характеристики антибиотиков группы пенициллинов представлены в *табл. 3*.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ФОРМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Очевидно, что пероральный прием лекарств технически проще, чем парентеральные способы введения, что особенно актуально при назначении антибактериальной терапии амбулаторным пациентам [14].

На сегодняшний день не существует клинических данных, которые бы демонстрировали преимущество внутримышечного способа введения антибактериальных препаратов перед пероральным. Есть данные о существенном преимуществе внутривенного пути введения,

но исключительно для госпитализированных пациентов, находящихся в тяжелом состоянии [15].

Известно, что традиционные таблетированные лекарственные формы антибиотиков обладают определенными недостатками, среди которых можно выделить неравномерное всасывание лекарственного средства (в организме реально действует не более 70% принятой дозы амоксициллина в капсулах), ощущение неудобства при приеме обычных таблеток и капсул, особенно выраженное у детей; повышение риска развития функциональных нарушений пищеварительного тракта под воздействием невсосавшейся части препарата. Указанные недостатки были минимизированы путем создания лекарственной формы диспергируемых таблеток (так называемой лекарственной формы с улучшенными фармакокинетическими характеристиками). Быстро распадаясь в водной среде (в течение 10–30 секунд), таблетка образует мелкодисперсную взвесь частиц (суспензию) [16]. Эта оптимизированная лекарственная форма обеспечивает более высокий и стабильный уровень абсорбции в тонком кишечнике, щелочная среда которого способствует высвобождению действующего вещества из микросфер. Таким образом, активная субстанция лекарственного препарата высвобождается только в зоне максимальной абсорбции, а более полное и предсказуемое его всасывание приводит к минимизации остаточной концентрации в кишечнике. Это гарантирует высокую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки и обеспечивает как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности антибактериального препарата вследствие минимального влияния

● **Таблица 3.** Фармакокинетические характеристики пенициллинов [17]

● **Table 3.** Classification of penicillins [17]

Лекарственный препарат	Всасывание в ЖКТ, %	Пища снижает всасывание	Связывание с белками, %	Экскреция	T _{1/2} , часы (норма)	T _{1/2} , часы (клиренс креатинина менее 10 мл/мин)
<i>Природные</i>						
Бензилпенициллин	20	-	60	Почки	0,5	10
Феноксиметилпенициллин	60	Нет	78	Почки	1	4
<i>Антистафилококковые</i>						
Оксациллин	30	Да	93	Почки, печень	0,5	1
<i>Широкого спектра</i>						
Ампициллин	40	Да	17	Почки	1	8
Амоксициллин	75	Нет	17	Почки	1	8
<i>диспергируемые лекарственные формы</i>	93					
<i>Ингибиторозащитные</i>						
Амоксициллин + клавулановая кислота	90/75	Нет	17/9	Почки / печень	1/1	8
<i>диспергируемые лекарственные формы</i>	до 95–97%					
Ампициллин + сульбактам	50/70-80	Нет	17/39	Почки / печень	1/1	8
<i>Антисинегнойные</i>						
Пиперациллин	-	-	50	Почки / печень	1	4

на микрофлору ЖКТ и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника [17].

Биодоступность амоксициллина в лекарственной форме диспергируемых таблеток (93%) значительно выше, чем у ампициллина (40%) и амоксициллина в капсулах (75%) и не зависит от способа приема препарата (проглатывание целиком или растворение в воде перед употреблением) [18]. Возможность растворения перед употреблением диспергируемых таблеток обуславливает их преимущество перед другими пероральными лекарственными формами в педиатрии и у пациентов с затруднением функции глотания [19].

Таким образом, основные преимущества диспергируемых лекарственных форм:

- быстрая, равномерная растворимость таблетки, более высокий и постоянный уровень абсорбции, обеспечивающей повышенную биодоступность;
- минимальное по времени воздействие на микрофлору кишечника и как следствие возможность снижения риска развития побочных эффектов;
- удобство приема: возможность принять в виде суспензии, нет необходимости в глотании крупных таблеток целиком, для растворения таблетки нужно всего 30–50 мл воды;
- возможность назначения детям, людям пожилого возраста, а также другим группам пациентов, испытывающих трудности с традиционным пероральным приемом лекарственных форм препаратов.

Благоприятным соотношением по упомянутым выше фармакокинетическим критериям обладает лекарственная форма водорастворимых (диспергируемых) таблеток, в частности Амоксициллин ЭКСПРЕСС (амоксициллин) и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (амоксициллина клавуланат). Высокая биодоступность Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС позволяет создавать в крови концентрации амоксициллина, близкие таковым при парентеральном введении, что обеспечивает высокую и прогнозируемую концентрацию препарата в очаге инфекции. Кроме того, Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС выпускается в дозировке 875/125мг, которая предназначена для двукратного приема в сутки, что делает его более удобным для пациентов и позволяет улучшить режим соблюдения терапии. Высокая приверженность (комплаентность) назначенному режиму антибиотикотерапии – это не только залог высокой ее эффективности, но и важное условие снижения риска селекции резистентных возбудителей [20].

Подтвержденная высокая клиническая эффективность антибактериальных препаратов в диспергируемых таблетках позволила экспертам рекомендовать их предпочтительное использование при лечении внебольничных ИНДП, в том числе ВП [21]. В 2017 г. было проведено

проспективное неинтервенционное исследование эффективности и переносимости диспергируемых таблеток амоксициллина в стартовой антибактериальной терапии взрослых пациентов с острыми бактериальными ИНДП (за исключением пневмонии) в российской амбулаторной практике (FLeRIT). В исследование включались взрослые пациенты (старше 18 лет) с острыми ИНДП (кроме пневмонии) с подтвержденной или предполагаемой бактериальной этиологией, которые обращались за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения в разных регионах РФ (2015–2016 гг.). В исследование было включено 818 взрослых пациентов (321 мужчина и 497 женщин, возраст $46,5 \pm 17,6$ года) с диагнозом «острая бактериальная ИНДП», которые получали антибактериальную терапию амоксициллином в лекарственной форме – таблетки диспергируемые. Оцениваемый на завершающем визите показатель клинического выздоровления или улучшения, которое не требовало продолжения или смены антибактериальной терапии, по окончании лечения составил 97,8%. Антибактериальная терапия диспергируемыми таблетками амоксициллина была хорошо переносимой пациентами [22].

При проведении антибактериальной терапии у детей в амбулаторных условиях преимущество отдается пероральным формам, позволяющим точно, с учетом массы тела и возраста, дозировать препарат. У детей при ИНДП, в т. ч. ВП, могут использоваться диспергируемые таблетки, сиропы и пероральные суспензии. К недостаткам жидких лекарственных форм относится высокая частота ошибок их дозирования [23].

Диспергируемые таблетки служат альтернативой жидким лекарственным формам. При их использовании существенно ниже риск ошибки дозирования, поскольку диспергируемая таблетка – это 1 доза суспензии, заключенная в таблетке. Диспергируемую таблетку растворяют в небольшом количестве воды непосредственно перед приемом и дают выпить ребенку приготовленную суспензию. Эксперты Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ считают целесообразным более широкое применение диспергируемых таблеток в детском возрасте [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение антибиотиков в лекарственной форме диспергируемых таблеток может повысить эффективность терапии, улучшать переносимость и удобство проводимой терапии ИНДП, в том числе ВП, для пациентов различных возрастных групп. 

Поступила / Received 07.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.07.2023

Принята в печать / Accepted 05.08.2023

Список литературы / References

1. Яковлев СВ, Рафальский ВВ, Сидоренко СВ, Спичак ТВ. (ред.) *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские практические рекомендации*. М.: Пре100 Принт; 2016. 144 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf>.
2. Hargreaves S, Nellums L. (eds.) *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report*. Switzerland: World Health Organization; 2018. 268 p. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system---glass-report-early-implementation-2017-2018.pdf?sfvrsn=7e629fec_6.

3. Драпкина ОМ, Авдеев СН, Яковлев СВ, Булгакова ЕС, Евсютина ЮВ, Зятенкова ЕВ и др. (ред.) *Методические рекомендации по рациональной антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях*. М.: Видокс; 2019. 56 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41579789>.
4. Карпов ОИ. Флемоклав солютаб – новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006;15(4):74–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41579789>.
Karпов OI. Flemoklav solutab – a new dosage form of amoxicillin / clavulanate in the treatment of sinusitis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2006;15(4):74–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9312869>.
5. Rimo AW, Hoff NA, Fischer Walker CL, Hamza HS, Vince A, Rahman NA et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(6):535–542. <https://doi.org/10.1177/00099228110394838>.
6. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, Kochen MM, Rohde GG, Bjerre LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD002109. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002109.pub4>.
7. Long AJ, Clifton IJ, Roach PL, Baldwin JE, Rutledge PJ, Schofield CJ. Structural studies on the reaction of isopenicillin N synthase with the truncated substrate analogues delta-(L-alpha-aminoadipoyl)-L-cysteinyl-glycine and delta-(L-alpha-aminoadipoyl)-L-cysteinyl-D-alanine. *Biochemistry*. 2005;44(17):6619–6628. <https://doi.org/10.1021/bi047478q>.
8. Sheehan JC. The chemistry of synthetic and semisynthetic penicillins. *Ann N Y Acad Sci*. 1967;145(2):216–223. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1967.tb50220.x>.
9. Лазарева НБ, Реброва ЕВ, Борисов МС. β-лактамы антибиотиков: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология*. 2018;(2):76–82. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2018_76.pdf
Lazareva NB, Rebrova EV, Borisov MS. β-Lactam Antibiotics: Modern Position in Pulmonary Practice. *Practical Pulmonology*. 2018;(2):76–82. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2018_76.pdf
10. Cole KA, Rivard KR, Dumkok LE. Antimicrobial Stewardship Interventions to Combat Antibiotic Resistance: An Update on Targeted Strategies. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(10):35. <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0689-2>.
11. Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. *Microbiol Res*. 2023;266:127221. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127221>.
12. Иванчик НВ, Чагарян АН, Сухорукова МВ, Козлов ЭС и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):230–237. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>.
Ivanchik NV, Chagaryan MV, Sukhorukova MV, Kozlov RS et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2019;21(3):230–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>.
13. Moczarnik J, Berger DJ, Noxon JO, LeVine DN, Lin Z, Coetzee JF, Mochel JP. Relative Oral Bioavailability of Two Amoxicillin-Clavulanic Acid Formulations in Healthy Dogs: A Pilot Study. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2019;55(1):14–22. <https://doi.org/10.5326/JAANA-MS-6872>.
14. Колбин АС, Вилум ИА, Прокурин МА, Балькина ЮЕ. Фармакоэкономический анализ применения препарата Флемоклав Солютаб® у взрослых пациентов с острым синуситом в условиях российской рутинной амбулаторной клинической практики в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):4–10. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/72/72>.
Kolbin AS, Vilum IA, Proskurin MA, Balykina YE. Pharmacoeconomic analysis of Flemoclav Solutab® use in adult patients with acute sinusitis in routine outpatient clinical practice in Russia. *Kachestvennaya Klinicheskaja Praktika*. 2017;(1):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/72/72>.
15. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, Dekker JP, Danner RL, Kadri SS. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β-lactam antibiotic-treated patients with invasive β-haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):697–710. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30523-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30523-5).
16. Таточенко ВК, Бакрадзе МД, Хохлова ТА, Рогова ОА. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2014;(1):62–67. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1224/0>.
Tatochenko V, Bakradze M, Khokhlova T, Rogova O. Rational antibiotic therapy of respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(1):62–67. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1224/0>.
17. Sánchez Navarro A. New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: a pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(11):1097–1115. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544110-00001>.
18. Зырянков СК, Байбулатова ЕА. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):81–91. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
Zyryanov SK, Baibulatova EA. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapija*. 2019;64(3–4):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
19. Суханов ДС, Марьюшкина ВС, Азовцев ДЮ. Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов. *Лечащий врач*. 2022;3(25):70–75. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/900/0>.
Sukhanov DS, Maryushkina VS, Azovtsev DYU. Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs. *Lechaschi Vrach*. 2022;3(25):70–75. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/900/0>.
20. Вёрткин АЛ, Шамуилова ММ, Кнорринг ГЮ. Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами. *Лечащий врач*. 2022;9(25):61–64. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.9.011>.
Vertkin AL, Shamulova MM, Knorring GYu. Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties. *Lechaschi Vrach*. 2022;9(25):61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.9.011>.
21. Cortvriendt WR, Verschoor JS, Hesppe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung*. 1987;37(8):977–979. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3675699/>.
22. Козлов РС, Зайцев АА. Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей. *Лечащий врач*. 2017;(10):37–42. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436824>.
Kozlov RS, Zaytsev AA. Efficacy of dispersible amoxicillin tablets in treatment of acute bacterial lower respiratory tract infections. *Lechaschi Vrach*. 2017;(10):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436824>.
23. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25–76. <https://doi.org/10.1093/cid/cir531>.
24. Малахов АБ, Зинкевич АП, Алискандиев АМ, Дронов ИА, Анджель АЕ, Коваленко ИВ и др. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;(2):18–26. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_18.pdf
Malakhov AB, Zinkevich AP, Aliskandiev AM, Dronov IA, Andzhel AE, Kovalenko IV et al. Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnostic Algorithms and Antibiotic Therapy. *Practical Pulmonology*. 2019;(2):18–26. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_18.pdf

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Б. Лазарева

Написание текста – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Сбор и обработка материала – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Обзор литературы – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Перевод на английский язык – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Анализ материала – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Редактирование – Н.Б. Лазарева

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Б. Лазарева

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia B. Lazareva**

Text development – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Collection and processing of material – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Literature review – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Translation into English – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Material analysis – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Editing – **Natalia B. Lazareva**

Approval of the final version of the article – **Natalia B. Lazareva**

Информация об авторах:

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; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Реброва Екатерина Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; katrina1987@rambler.ru

Information about the authors:

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Ekaterina V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; katrina1987@rambler.ru

Место мукоактивной терапии в лечении острого бронхита

Н.И. Липидус, <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>, nat_lap@mail.ru

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

Резюме

Достаточно часто в практике как врача общей (семейной) практики, так и врача-пульмонолога встречаются пациенты с впервые возникшим кашлем с трудноотделяемой мокротой. В таком случае нередки трудности в постановке диагноза и определении тактики ведения такого больного. Одной из причин такого кашля, появившегося у больного после перенесенной острой респираторной инфекции (ОРВИ), является острый бронхит (ОБ). ОБ – воспалительное заболевание бронхов преимущественно инфекционного происхождения, проявляющееся кашлем (сухим или продуктивным) и продолжающееся до 3 нед. Распространенность ОБ в популяции чрезвычайно высока: ежегодно заболевают 5% взрослого населения. Острый кашель является одной из самых частых причин обращения к терапевту. Однако под маской ОБ могут скрываться другие заболевания как дыхательных путей, так внелегочные. Успех противокашлевой терапии в первую очередь зависит от своевременного диагностирования заболевания и от правильной оценки особенностей кашля: характера бронхиального секрета (слизистый или гнойный), его количества и вязкости, степени отхождения. В статье большое внимание уделяется мукоактивной терапии. Наиболее эффективными противокашлевыми препаратами с эфферентным периферическим действием являются муколитики. Один из таких препаратов – эрдостеин. Он обладает не только муколитическим, но также противовоспалительным и антиоксидантным действием. Рассматриваются основные механизмы действия эрдостеина, показания и опыт применения в клинической практике лечения ОБ. В представленной статье рассматриваются вопросы этиологии, диагностики, дифференциальной диагностики и терапии ОБ, предложен клинический пример пациента с подозрением на ОБ.

Ключевые слова: мукоактивная терапия, эрдостеин, кашель, трудноотделяемая мокрота, дренажная функция респираторного тракта

Для цитирования: Липидус НИ. Место мукоактивной терапии в лечении острого бронхита. *Медицинский совет*. 2023;17(20):156–162. <https://doi.org/10.21518/ms2023-402>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Role of mucoactive therapy in the treatment of acute bronchitis

Natalia I. Lapidus, <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>, nat_lap@mail.ru

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

Abstract

Patients with a new-onset cough and poorly expectorated sputum are quite often in the practice of both a general (family) practitioner and a pulmonologist. In this case, doctors often have difficulty diagnosing a disease and determining the correct approach to the management of the patient. Acute bronchitis (AB) is one of the reasons for this kind of cough that develops in a patient who underwent an acute respiratory infection (ARVI). AB is an inflammatory bronchi disease predominantly of infectious origin, which is manifested by a cough (dry or productive) and lasts up to 3 weeks. The prevalence of AB in the population is extremely high: 5% of the adult population falls ill annually. Acute cough is one of the most common reasons to see a therapist. However, other diseases, both respiratory and extrapulmonary, can mask under an occurrence of AB. The success of antitussive therapy primarily depends on the timely diagnosis of the disease and on the correct assessment of the characteristics of the cough: the nature, quantity and viscosity of the bronchial secretion (mucous or purulent), and the degree of expectoration. The article pays great attention to the mucoactive therapy. Mucolytics are the most effective antitussive drugs with efferent peripheral action. Erdosteine is one of them. It has not only mucolytic, but also anti-inflammatory and antioxidant effects. The main mechanisms of action of erdosteine, indications and experience in the treatment of AB in clinical practice are described. The presented article discusses the issues of etiology, diagnosis, differential diagnosis and therapy of AB, and offers a clinical case report of a patient with suspected AB.

Keywords: cough, expectorant drugs, erdosteine, sputum, drainage function of the respiratory tract

For citation: Lapidus NI. Role of mucoactive therapy in the treatment of acute bronchitis. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(20):156–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-402>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острый бронхит (ОБ) остается актуальной проблемой современной медицины, в первую очередь, из-за ежегодного большого числа пациентов с респираторными симптомами и возникающими трудностями с тактикой их ведения. Одной из самых распространенных причин обращения за амбулаторной помощью среди таких пациентов является ОБ [1]. По данным эпидемиологических исследований в разных странах заболеваемость ОБ составляет около 40% [2], т. е. примерно 5% взрослых ежегодно переносят это заболевание [3]. Также отмечено, что рост заболеваемости ОБ зависит от времени года и эпидемиологической ситуации, наибольший пик наблюдается в осенне-зимний период и совпадает с эпидемическим подъемом острых респираторных вирусных инфекций [4, 5].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО БРОНХИТА

Основной причиной развития ОБ являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы), однако в ряде случаев к его возникновению могут приводить неинфекционные факторы [6]. Главная роль в этиологии ОБ отводится вирусам. По данным различных исследователей, развитие ОБ более чем в 90% случаев связано с респираторной вирусной инфекцией и менее чем в 10% – с бактериальной, в особенности у детей [7, 8]. К наиболее распространенным вирусам, выделенным при ОБ, относятся вирусы гриппа А и В, парагриппа, а также респираторно-синцитиальный вирус. В меньшей степени у таких больных идентифицировали аденовирус, риновирус и коронавирус (исключая SARS-CoV-2) [9–11].

Однако в одном из исследований с участием 164 больных с диагнозом ОБ, которые были вакцинированы против гриппа, риновирусная инфекция преобладала в большем проценте случаев [12]. Таким образом, распространение специфических вирусных патогенов варьируется в зависимости от нескольких факторов, включая наличие или отсутствие эпидемии, сезон года и статус вакцинации населения против гриппа.

Бактериальная этиология встречается у меньшинства пациентов с ОБ, примерно в 10–15% случаев. Чаще всего при этом бактериальными возбудителями ОБ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae* [3]. Есть данные, которые свидетельствуют о том, что *Bordetella pertussis* может лежать в основе от 13 до 32% случаев кашля, длящегося 6 дней и более, хотя в одном из проспективных исследований на *Bordetella pertussis* приходился только 1% случаев ОБ [13].

Что касается неинфекционных причин, то среди них основными являются контакт с ингаляционными химическими агентами (пары аммиака, серы и пр.), аэрополлютанты, табак, рефлюкс-эзофагит [14].

В связи с вышесказанным, в зависимости от этиологического фактора выделяют ОБ инфекционного происхождения (вирусный, бактериальный, вызванный вирусно-

бактериальной ассоциацией) и ОБ, обусловленный ингаляционным воздействием химических или физических факторов [15].

В патогенезе ОБ основную роль играет воспалительная реакция эпителия бронхов. В остром периоде происходит высвобождение цитокинов и активация клеток воспаления под воздействием возбудителя заболевания на эпителий слизистой воздухоносных путей. Это сопровождается десквамацией эпителиальных клеток до уровня базальной мембраны в сочетании с лимфоцитарно-клеточной инфильтрацией. При микроскопическом исследовании можно обнаружить утолщение слизистой оболочки трахеи и бронхов, соответствующее участкам воспаления [16]. Такие патологические находки согласуются с сообщениями о воспалении проксимальных отделов нижних дыхательных путей, локализованном в бронхах, выявленном с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в качестве индикатора при остром бронхите [17].

На этом этапе клиническая картина проявляется в виде лихорадки, слабости, миалгий. Инфекционно-воспалительные процессы, которые приводят к раздражению рецепторного аппарата слизистых оболочек и нарушению дренажной функции респираторного тракта, являются основными патофизиологическими механизмами возникновения основного симптома ОБ – кашля [18]. В дальнейшем формируется гиперреактивность эпителия трахеобронхиального дерева, к которой может также приводить нарушение баланса между тонусом адренергической и нервной холинергической систем [19]. Высокая возбудимость рецепторного аппарата слизистой оболочки респираторного тракта в первые дни развития инфекционно-воспалительного процесса обуславливает появление сухого (непродуктивного) навязчивого кашля. В последующем развивающееся воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и отклонения в механизмах нервной и гуморальной регуляции приводит к увеличению образования вязкой слизи, формированию отека за счет увеличения сосудистой проницаемости и нарушению мукоцилиарного клиренса (МЦК). На этом этапе инфекционного воспаления пациентов с ОБ беспокоит малопродуктивный кашель или влажный кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой [20–22].

Хорошо известно, что в бронхиальном секрете обнаруживаются альвеолярные макрофаги, лимфоциты, иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин, опсонины и др.). Повышение вязкости бронхиального секрета сопровождается снижением содержания секреторного IgA, ИФН, лактоферрина и лизоцима – основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью [23]. Под влиянием общетоксического действия вируса гриппа угнетается фагоцитоз, нарушается иммунологическая защита, в результате создаются благоприятные условия для жизнедеятельности бактериальной флоры, находящейся в верхних дыхательных путях и ганглиях [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для ОБ не существует патогномичных симптомов, поэтому чаще всего предварительный диагноз ставится на основании клинической картины и анамнеза заболевания, поэтому ОБ – диагноз исключения [15]. В течение первых нескольких дней болезни симптомы инфекций верхних дыхательных путей невозможно отличить от симптомов ОБ. Однако при ОБ кашель длится более 5 дней и может сохраняться до 3 нед. Кашель при ОБ, как правило, продуктивный с отделением небольшого количества слизистой, а иногда и гнойной мокроты. В ряде случаев кашель приобретает надсадный мучительный характер, сопровождается дискомфортом в грудной клетке, а при аускультации выслушивается дыхание с удлинённым выдохом и диффузные сухие свистящие и жужжащие хрипы [15]. В одном из клинических исследований с участием 2781 здорового взрослого человека средняя продолжительность кашля при остром бронхите, вызванном всеми причинами, составила 18 дней (в среднем 24) [24]. Примерно у половины пациентов с ОБ отмечается выделение гнойной мокроты. Однако кашель с отделением гнойной мокроты не является адекватным свидетельством бактериальной инфекции. Гнойная мокрота при ОБ указывает на наличие отслоившегося трахеобронхиального эпителия, ее положительная прогностическая ценность в отношении наличия внебольничной пневмонии невелика (примерно 10%). Так, частота экспекторации гнойной мокроты при ОБ составляет порядка 48%, а при пневмонии – 65% [15]. При этом некоторые исследования показали, что у 40% пациентов с ОБ может наблюдаться снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) (т. е. ниже 80% от прогнозируемого) [25].

В целом клиническая картина при ОБ является неспецифичной, включает ряд симптомов, обусловленных поражением дыхательных путей. Кроме кашля, наблюдаются

симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта, такие как заложенность носа, ринорея, нарушение носового дыхания, гиперемия ротоглотки.

Клиническая картина заболевания зависит от актуального возбудителя и в ряде случаев можно выделить характерные особенности в течении болезни (табл.).

Диагноз ОБ формируется на основании наличия характерных клинических симптомов острого поражения бронхиального дерева, данных лабораторных и инструментальных исследований при условии исключения хронической патологии бронхолегочной системы и острого инфекционного процесса с поражением легочной ткани. Клинически острый бронхит характеризуется остро возникшим кашлем, продолжающимся менее 14 дней, в сочетании по крайней мере с одним из таких симптомов, как отделение мокроты, одышка, свистящие хрипы в легких или дискомфорт в груди [15].

Очень важно на основании тщательно собранного анамнеза, оценки клинических симптомов и данных физического обследования исключить серьезные заболевания, в первую очередь внебольничную пневмонию. Как правило, остро возникший кашель у пациента с субфебрильной температурой тела, с симптомами инфекции верхних дыхательных путей (боль в горле, насморк), при отсутствии тахикардии (пульс менее 100 уд/мин), тахипноэ и физической симптоматики (укорочение перкуторного тона, феномен крепитации, наличие влажных хрипов) является характерной клинической картиной, присущей ОБ вирусной этиологии. Фактически наличие нормальных показателей жизнедеятельности и отсутствие хрипов сводят к минимуму вероятность пневмонии до такой степени, что дальнейшие диагностические методы обычно не требуются [15, 26]. Исключением, однако, является кашель у пожилых пациентов; пневмония у них часто характеризуется отсутствием отличительных признаков и симптомов. Среди пациентов 75 лет и старше, перенесших внебольничную пневмонию, только у 30% температура была выше 38 °С и только у 37%

● **Таблица.** Клиническая картина острого бронхита в зависимости от возбудителя

● **Table.** Clinical presentation of acute bronchitis according to the pathogen

Возбудитель	Основные клинические признаки	Характеристика кашля
Вирус гриппа	Острое начало, резкий подъем температуры выше 38,5 °С, озноб, миалгии. Чувство сухости в носу и глотке	Сухой и малопродуктивный, сопровождающийся болью за грудиной
Вирус парагриппа	Лихорадка до 38 °С, умеренная интоксикация, ларингит, осиплость, огрубление голоса, афония	Сухой, лающий
Респираторно-синцициальный вирус	Лихорадка от 37,5 до 38,5 °С, умеренная интоксикация, ринит, фарингит, кашель, одышка, цианоз губ	Сухой, приступообразный, навязчивый
Риновирус	Умеренная интоксикация, ринит, обильные выделения из носа, мацерация кожи вокруг ноздрей, ухудшение обоняния	Сухой
Аденовирус	Острое начало, лихорадка 38–39 °С, озноб, умеренные головные боли, миалгии и артралгии, боль в горле, заложенность носа, конъюнктивит	Сухой
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Чаще встречается у молодых пациентов (16–40 лет), течение заболевания характеризуется фарингитом, общим недомоганием, слабостью, потливостью	Длительный постоянный (более 4 нед.)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Субфебрильная лихорадка, осиплость голоса, першение в горле	Постоянный малопродуктивный с отхождением слизистой мокроты
<i>Bordetella pertussis</i> и <i>Bordetella parapertussis</i>	Лихорадка редко. Встречается в среднем у 10% взрослых с кашлем продолжительностью более 2 нед.	Надсадный, лающий

частота сердечных сокращений превышала 100 уд/мин [27]. Поэтому целесообразно выполнять рентгенологическое обследование у больных пациентов пожилого и старческого возраста в случае сохранения у них лихорадки более 3 сут. Для всех остальных пациентов рентгенологическое исследование является абсолютным показанием при наличии кашля с гнойной мокротой в сочетании с тахипноэ, тахикардией и наличием физической симптоматики [14].

Также в условиях сохраняющейся актуальности новой коронавирусной инфекции нужно помнить, что такие клинические проявления, как температура и надсадный сухой кашель могут быть обусловлены вирусом SARS-CoV-2. Для уточнения диагноза целесообразно выполнение иммунохроматографического экспресс-теста и вирусологическое исследование (ПЦР-тест).

Еще одной частой клинической ситуацией является проведение дифференциальной диагностики с обострением хронического бронхита, ввиду того что наличие ряда критериев (гнойная мокрота) при обострении ХБ требует решения вопроса о назначении антибактериальной терапии (АБТ), тогда как при ОБ наличие гнойной мокроты не свидетельствует в пользу бактериальной инфекции [14]. В таких случаях необходима лабораторная диагностика: определение количества лейкоцитов, эритроцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровней С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). При ОБ вирусной этиологии, как правило, не отмечается лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в сторону юных форм; уровень СРБ в подавляющем большинстве случаев не превышает 20 мг/л, а, если ПКТ менее 0,25 нг/мл, антибактериальные препараты (АБП) также не показаны [14, 15].

ТЕРАПИЯ ОСТРОГО БРОНХИТА

Актуальным вопросом по настоящее время является отношение к назначению или неназначению АБТ [1, 28]. Ряд рандомизированных клинических исследований показал, что антибиотики не оказывают никакого влияния на улучшение состояния пациентов с диагнозом ОБ, но могут приводить к большому числу нежелательных явлений и росту резистентности к чаще всего используемым препаратам [29, 30]. Поэтому в соответствии с современными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества единственной клинической ситуацией, при которой оправдано стартовое назначение АБТ пациенту с острым кашлем, является вероятная инфекция, вызванная *Bordetella pertussis*. В таком случае рекомендуется кларитромицин [15]. Также рутинное назначение АБТ при ОБ показано при кашле с гнойной мокротой в сочетании с выраженной интоксикацией и лейкоцитозом выше $\geq 12,0 \times 10^9/\text{л}$, количестве палочкоядерных $\geq 10\%$ в анализе периферической крови и/или уровне СРБ > 50 мг/л [15].

Бронхолитическая терапия может быть назначена пациенту с явлениями гиперреактивности бронхов и бронхообструктивным синдромом. Но основной тактикой в отношении терапии пациентов с ОБ является назначение мукоактивных препаратов. Группа мукоактивных препаратов непосредственно влияет на свойства

бронхиального секрета, его количество и вязкость. В связи с этим выделяют мукокинетики (отхаркивающие) – препараты, влияющие на золь-слои бронхиального секрета, а следовательно, отвечающие за его подвижность. Группа муколитиков влияет на вязкость и эластичность секрета, т. е. оказывает действие на его реологические свойства за счет гель-слоя. Третья группа – мукорегуляторы – оказывает непосредственно действие на продукцию бронхиального секрета. Успех противокашлевой терапии в первую очередь зависит от своевременного диагностирования заболевания и от правильной оценки особенностей кашля: характера бронхиального секрета (слизистый или гнойный), его количества и вязкости, степени отхождения. В случае когда необходима эвакуация мокроты из дыхательных путей, необходимыми являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления МЦК. Разжижение мокроты и снижение ее адгезивности облегчают отделение вязкого секрета и устраняют один из важных факторов бронхиальной обструкции, а следовательно, уменьшают вероятность микробной колонизации дыхательных путей [23].

Среди муколитиков, влияющих на реологические свойства мокроты, выделяют группу препаратов, созданных на основе тиола. К этой группе относятся хорошо известные и широко применяемые в клинической практике ацетилцистеин (N-ацетилцистеин (НАС)) 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. Как известно, препараты на основе тиола обладают потенциально важными антиоксидантными свойствами, препятствуют бактериальной адгезии, способны снижать тонус гладких мышц дыхательных путей [31].

К той же группе препаратов относится эрдостеин, первое описание которого произошло в 1996 г. [32]. Эрдостеин является пролекарством, которое метаболизируется до образования как минимум трех активных метаболитов, главную роль из которых играет N-тиодигликолилгомоцистеин (M1), обладающий муколитическими свойствами. Помимо муколитической активности, проявляющейся в снижении вязкости мокроты, улучшении мукоцилиарного клиренса и уменьшении продукции бронхиального секрета, экспериментальные исследования показали, что эрдостеин предотвращает или уменьшает повреждение легочной ткани, вызванное окислительным стрессом, т. е. обладает антиоксидантным действием. Помимо этого, эрдостеин обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, за счет снижения уровня интерлейкинов 6 и 8, ФНО- α . Доказана и антимикробная активность препарата не только за счет снижения бактериальной адгезии к слизистой оболочке, но и повышения концентрации антибиотиков в мокроте [33, 34].

Эрдостеин эффективен как при острых заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, так и при хроническом бронхите [35]. Свою эффективность эрдостеин подтвердил также в качестве дополнительной терапии при

ХОБЛ, что привело к снижению не только частоты, но и продолжительности в дополнение ко времени до первого обострения и риску повторной госпитализации [35]. Исследование RESTORE, в котором изучалось действие препарата на основе тиола при частых обострениях ХОБЛ, подтвердило, что эрдостеин значительно снижает риск обострений ХОБЛ, сокращает их длительность, а также снижает риск госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. На действие эрдостеина при ХОБЛ не влияли наличие или отсутствие ингаляционных кортикостероидов (ИКС) или количество эозинофилов в крови. Эти результаты подтверждают возможность применения эрдостеина при постепенной и поэтапной отмене ИКС [36]. В контролируемом рандомизированном исследовании EQUALIFE также подтверждена эффективность эрдостеина при лечении больных ХОБЛ – количество обострений уменьшилось на 32%, госпитализаций – на 44%, ОФВ₁ вырос на 14% [37].

Антиадгезивное действие эрдостеина заключается в снижении бактериальной адгезии к клеткам организма хозяина. Препарат блокирует микрофиламенты и микрофимбрии бактерий: посредством своих тиоловых (SH) групп разрушает белок (пилин) в микрофимбриях бактерий. В результате адгезия бактерии к клетке организма хозяина становится невозможной [38].

Кроме того, эрдостеин способствует увеличению концентрации антибиотиков в бронхиальной слизи, усиливает их антиадгезивный эффект и увеличивает период последствия антибиотика до восьми часов. Важно отметить, что при повышении концентрации антибиотика в мокроте не уменьшаются его сывороточные концентрации [39]. Именно по этой причине муколитические препараты, такие как эрдостеин и НАС, часто используются в комбинации с антибиотиками при лечении респираторных инфекций. Такой подход улучшает симптомы и сокращает время заболевания.

Тем не менее есть некоторые отличия при взаимодействии различных препаратов тиоловой группы с антибиотиками. Опубликовано несколько исследований, в которых показано, что благодаря своей химической структуре, характеризующейся присутствием свободной тиоловой группы (RSH), НАС может вступать в реакцию и инактивировать определенные антибиотики при комбинированном применении. По этой причине одновременное применение НАС с пенициллином и цефалоспорином не рекомендуется [39]. В многочисленных исследованиях было доказано, что НАС способен инактивировать не только антибиотики β-лактамовой группы, но также оказывал влияние на аминогликозиды (гентамицин и тобрамицин) и фторхинолоны [40, 41].

Все эти данные свидетельствуют о том, что введение НАС в комбинации с несколькими молекулами антибиотика не рекомендуется, поскольку это может повлиять на эффективность антибиотика, в отличие от того, что происходит с эрдостеином.

Положительное взаимодействие между эрдостеином и антибиотиками оценивалось в нескольких исследованиях. В исследовании, опубликованном G. Ricevuti

et al. [42], показано проникновение амоксициллина в мокроту после однократного и многократного приема антибиотика, вводимого либо отдельно, либо в комбинации с эрдостеином. У пациентов, получавших эрдостеин, было отмечено значительное повышение концентрации амоксициллина в мокроте. Наблюдаемый эффект обусловлен способностью эрдостеина снижать вязкость бронхиального секрета. Эрдостеин разрушает дисульфидные связи, за счет этого ускоряется мукоцилиарный транспорт. Таким образом, достигаются более высокие концентрации антибиотика в бронхиальном секрете, за счет чего повышается клиническая эффективность препарата [42]. В еще одном клиническом исследовании эрдостеин улучшал эффективность амоксициллина при лечении хронического бронхита, не влияя на его переносимость [43].

Таким образом, эрдостеин потенцирует действие антибиотиков при респираторных инфекциях.

Противовоспалительное действие эрдостеина реализуется за счет подавления окислительных процессов в дыхательных путях, т. е. за счет выраженного антиоксидантного эффекта [44]. При этом признается, что антиоксидантная активность эрдостеина выше, чем у других представителей тиолов [45].

Интересно, что это свойство эрдостеина может быть реализовано в качестве защитного эффекта от повреждающего действия сигаретного дыма, приводящего к инактивации α1-антитрипсина. Данный белок, вырабатываемый печенью, контролирует активность эластазы, которую вырабатывают нейтрофилы в ответ на воспаление. Если ее активность не контролируется α1-антитрипсином, то она ведет к разрушению межальвеолярных перегородок и возникновению эмфиземы [46].

Кроме того, эрдостеин увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей, а также снижает подавляющее действие табачного дыма на функции гранулоцитов [46].

Все вышеуказанные свойства дают возможность применять препарат при заболеваниях дыхательных путей, которые сопровождаются кашлем с трудноотделяемой мокротой. Клинические эффекты (снижение частоты и выраженности кашля, положительная динамика аускультативных данных: жесткое дыхание и хрипы) наблюдаются уже к окончанию первых суток приема препарата. У пациентов с обострением хронического бронхита на фоне терапии эрдостеином было достигнуто значительное разжижение бронхиальной слизи и хорошая экспекторация ее ко второму дню терапии [46].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент П. 37 лет обратился в городскую поликлинику с жалобами на повышение температуры тела до 37,5 °С, кашель с трудноотделяемой мокротой желтого цвета, заложенность носа, миалгии, слабость. Заболел остро 7 дней назад на фоне переохлаждения, когда повысилась температура до 38,6 °С, появились головная боль, боли в мышцах, першение в горле, заложенность носа.

Принимал самостоятельно нурофен, витамины, использовал сосудосуживающие средства в нос. Через 3 сут. температура снизилась, но не нормализовалась, симптомы интоксикации уменьшились, но появился сухой кашель с трудноотделяемой мокротой.

Из анамнеза: пациент не курит. Ранее кашля не было, только при ОРВИ. Острыми респираторными инфекциями болел не часто. Аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты отрицает.

При осмотре: нормостенического телосложения, кожные покровы физиологической окраски, повышенной влажности. Цианоза нет. Задняя поверхность глотки гиперемирована. Грудная клетка обычной формы. Лимфатические узлы не пальпируются. При перкуссии звук ясный легочный, дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипы не выслушиваются (в т. ч. при форсированном выдохе). Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в мин. (менее 24, т. е. одышка отсутствует). Тоны сердца нормальной звучности, ритм правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 74 уд/мин (менее 100, т. е. тахикардия отсутствует). АД 120/70 мм рт. ст. SpO₂ = 97%.

Был составлен план обследования:

- 1) клинический анализ крови,
- 2) б/х анализ крови – уровень СРБ,
- 3) ФВД,
- 4) рентгенологическое исследование органов грудной клетки в случае, если лечение не даст положительного эффекта.

По результатам обследования в клиническом анализе крови отклонений не выявлено. Уровень СРБ – 12 мг/л. По результатам ФВД: ОФВ1 – 93%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 81%, остальные объемные и скоростные показатели также в пределах нормы.

Учитывая характер жалоб пациента, отсутствие притупления перкуторного тона и хрипов при аускультации легких, нормальный анализ крови и небольшое повышение уровня СРБ, а также отсутствие признаков бронхиальной обструкции по данным ФВД, вероятнее всего, у пациента острый бронхит вирусной этиологии.

С учетом анамнеза заболевания, текущих жалоб пациенту назначена муколитическая терапия – препарат эрдостеин по 1 капс. (300 мг) – 2 раза в день на 5 дней. Также жаропонижающие препараты по потребности,

обильное питье, сосудосуживающие препараты – не чаще 2–3 впрысков в сут. АБТ пациенту не назначалась, несмотря на наличие мокроты желтого цвета.

Контрольный осмотр через 3 дня. Пациент отмечает улучшение общего самочувствия, уменьшение кашля, заложенности носа, снижение температуры до 37,2 °С. ЧДД – 18 в мин. При аускультации хрипов нет. ЧСС – 70 в мин., АД – 120/70 мм рт. ст. SpO₂ = 98%. Лечение продолжается, прием эрдостеина продлен до 7 дней.

При контрольном визите через 5 дней у пациента остается редкий кашель, не беспокоящий его, температура тела 36,6 °С.

В данном случае, учитывая вероятную вирусную этиологию заболевания, пациенту не назначалась АБТ. Частой врачебной ошибкой является назначение антибиотиков на основании гнойного или слизисто-гнойного характера мокроты. Однако в настоящее время доказано, что наличие гнойной мокроты и ее цвет не могут считаться предикторами бактериальной инфекции. Показано, что данный симптом часто возникает и при вирусной инфекции. Около половины пациентов с ОБ отмечают выделение гнойной мокроты, которая обычно указывает на присутствие в ней слущенного трахеобронхиального эпителия и клеток воспаления, а изменение цвета вызывает пероксидаза, выделяемая лейкоцитами [47]. Этиотропная противовирусная терапия также не назначалась, т. к. она целесообразна только в первые 48–72 ч заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что ОБ – заболевание, требующее дифференцированного подхода к диагностике и назначаемой терапии. Часто пациенты с ОБ нуждаются не в АБТ, а в мукоактивной терапии. В случае наличия продуктивного кашля с вязкой трудноотделяемой мокротой оправдано назначение препарата эрдостеин (Эльмуцин). Эрдостеин относительно других препаратов, имеющих в своем составе тиоловую группу, обладает целым рядом преимуществ как по выраженности антиоксидантного, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия.



Поступила / Received 08.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 04.10.2023

Принята в печать / Accepted 09.10.2023

Список литературы / References

1. Игнатова ГЛ, Белевский АС. Важные особенности лечения острого бронхита. *Практическая пульмонология*. 2016;(2):80–84. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2016_80.pdf.
1. Ignatova GL, Belevskiy AS. Important Aspects of Treatment of Acute Bronchitis. *Practical Pulmonology*. 2016;(2):80–84. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2016_80.pdf.
2. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):347–382. <https://doi.org/10.1086/313954>.
3. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001;56(2):109–114. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.2.109>.
4. Wenzel RP, Fowler AA. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMc061493>.
5. Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1345–1350. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2010/1201/p1345.html>.
6. Зайцев АА, Кулагина ИЦ. Острый бронхит. *Фарматека*. 2015;(14):89–95. Режим доступа: <https://elibrary.ru/umt1rp>.
6. Zaitsev AA, Kulagina ITs. Acute bronchitis. *Farmateka*. 2015;(14):89–95. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/umt1rp>.
7. Лещенко ИВ. Острый бронхит: современные проблемы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013;(3):25–28. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/937>.
7. Leschenko IV. Acute bronchitis: challenges of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(3):25–28. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/937>.
8. Гепле НА, Малахов АБ. (ред.). *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей*. М.; 2012. 47 с. Режим доступа: https://www.medpro.ru/groups/kompleksnyl_podkhod_k_lecheniyu_i_profilaktike_ostrykh_respiratornykh_infektsii_u_detei.
9. Tackett KL, Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25(6):586–590. <https://doi.org/10.1177/0897190012460826>.

10. Muñoz F, Carvalho M. Effect of exposure time to PM (10) on emergency admissions for acute bronchitis. *Cad Saude Publica*. 2009;25(3):529–539. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009000300008>.
11. Ott SR, Rohde G, Lepper PM, Hauptmeier B, Bals R, Pletz MW et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. *Pneumologie*. 2010;64(1):18–27. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215197>.
12. Freymuth F, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Charbonneau P, Lehoux P et al. Epidemiology and diagnosis of respiratory syncytial virus in adults. *Rev Mal Respir*. 2004;21(1):35–42. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(04\)71233-4](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71233-4).
13. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1555–1563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050824>.
14. Зайцев АА. Острый бронхит: клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2020;(17):27–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>. Zaitsev AA. Acute bronchitis: clinical guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>.
15. Авдеев СН, Зайцев АА, Лещенко ИВ, Визель АА, Малявин АГ, Плоскирева АА и др. *Острый бронхит у взрослых. Клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/0B_2022.pdf.
16. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, Burch GE, Mogabgab WJ. Bronchotracheal response in human influenza: type A, Asian strain, as studied by light and electron microscopic examination of bronchoscope biopsies. *Arch Intern Med*. 1961;108:376–388. <https://doi.org/10.1001/archinte.1961.03620090048006>.
17. Kicska G, Zhuang H, Alavi A. Acute bronchitis imaged with F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med*. 2003;28(6):511–512. <https://doi.org/10.1097/00003072-200306000-00017>.
18. Абросимов ВН. *Кашель*. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. Режим доступа: <https://www.gosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html>.
19. Лещенко ИВ. Острый бронхит: диагностика, дифференциальная диагностика, рациональная терапия. *РМЖ*. 2013;26(21):1249–1255. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostryy_bronhit_diagnostika_differencialnaya_diagnostika_racionalnaya_terapiya/. Leschenko IV. Acute bronchitis: diagnosis, differential diagnosis, rational therapy. *RMJ*. 2013;26(21):1249–1255. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostryy_bronhit_diagnostika_differencialnaya_diagnostika_racionalnaya_terapiya/.
20. Footitt J, Johnston SL. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):108–113. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.12.022>.
21. Dicipinigitis PV, Colice GL, Goolsby MJ, Rogg GI, Spector SL, Winther B. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough*. 2009;5:11. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-5-11>.
22. Липидус НИ. Кашель. Место фитотерапии в лечении. *Медицинский совет*. 2021;(16):204–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-204-211>. Lapidus NI. Cough. The place of herbal medicine in treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):204–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-204-211>.
23. Денисова АР. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>. Denisova AR. Approaches to the treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
24. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1555–1563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050824>.
25. Williamson HA Jr. Pulmonary function tests in acute bronchitis: evidence for reversible airway obstruction. *J Fam Pract*. 1987;25(3):251–256. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3625141>.
26. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 1997;278(17):1440–1445. <https://doi.org/10.1001/jama.278.17.1440>.
27. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997;157(13):1453–1459. <https://doi.org/10.1001/archinte.157.13.1453>.
28. Игнатова ГЛ, Антонов ВН. Острый бронхит: быть или не быть антибиотикам при выборе лечения? *Медицинский совет*. 2017;(20):72–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-72-75>. Ignatova GL, Antonov VN. Acute bronchitis: to use or not to use antibiotics when choosing the therapy? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(20):72–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-72-75>.
29. Lior C, Moragas A, Bayona C, Morros R, Pera H, Cots JM et al. Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol. *BMC Pulm Med*. 2011;11:38–47. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-38>.
30. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD000245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub4>.
31. Карнаушкина МА. Клинические аспекты применения эрдостеина при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2023;17(4):132–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2023-062>. Karnaushkina MA. Clinical aspects of the use of erdoistine in respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):132–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2023-062>.
32. Dechant KL, Noble S. Erdosteine. *Drugs*. 1996;52(6):875–881. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652060-00009>.
33. Лазарева НБ, Максимов МЛ, Кукес ИВ. 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 NB, Maximov ML, Kukes IV. 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>.
34. Busin S, Clerici R, Nitti F. Erdosteine: evaluation of mucorheological and immunosecretory parameters in patients with bronchial pathologic pathology. *Med Praxis*. 1991;12(4):197–205. Available at: https://karat-expert.ru/wp-content/uploads/YEdomari_-_Ostryy_bronkhit_u_vzroslykh.pdf.
35. Rogers D, Barnes P. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann Med*. 2006;38(2):116–125. <https://doi.org/10.1080/07853890600585795>.
36. Cazzola M, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. 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>.
37. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto, Dolcetti A, Grandi P et al. The effect of long-term treatment with erdoistine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(4):143–152. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660/>.
38. Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdoistine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001;47(3):208–214. <https://doi.org/10.1159/000063223>.
39. Negro R, Pozzi E, Cella S. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.10.005>.
40. Lawson D, Saggars BA. N.A.C. and antibiotics in cystic fibrosis. *Br Med J*. 1965;1(5430):317. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5430.317>.
41. Saggars B, Lawson D. Some observations on the penetration of antibiotics through mucus in vitro. *J Clin Pathol*. 1966;19(4):313–317. <https://doi.org/10.1136/jcp.19.4.313>.
42. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, Gazzani G, Fregan GB. Influence of erdoistine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585–590. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
43. Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, Hanard T, Nosedá G, Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdoistine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(11):612–618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986/>.
44. Dal Negro R. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung*. 2008;186:70–73. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9065-3>.
45. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. *Trends in Medicine*. 2012;12(3):133–142. Available at: <https://www.oatext.com/pdf/TiM-12-450.pdf>.
46. Зайцев АА. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонт? *Лечащий врач*. 2018;(10):22–27. Режим доступа: https://ns.ittech.pp.ua/fileadmin/EDITDATA/bibl/1lechashchiy_vrach_2018_10.pdf. Zaitsev AA. Mucoactive cough therapy: what is behind the horizon? *Lechashchi Vrach*. 2018;(10):22–27. (In Russ.) Available at: http://ns.ittech.pp.ua/fileadmin/EDITDATA/bibl/1lechashchiy_vrach_2018_10.pdf.
47. Костюкевич ОИ. На приеме пациент с острым бронхитом. Размышления терапевта. *РМЖ*. 2016;24(16):1088–1093. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27350477>. Kostyukevich OI. A patient with acute bronchitis at the reception. Reflections of the therapist. *RMJ*. 2016;24(16):1088–1093. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27350477>.

Информация об авторе:

Липидус Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nat_lap@mail.ru

Information about the author:

Natalia I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nat_lap@mail.ru

Характеристика пациентов с саркоидозом, обратившихся к пульмонологу в период пандемии COVID-19

А.А. Визель¹, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Г.Р. Шакирова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, adeleashakirova@mail.ru

Л.А. Визель², <https://orcid.org/0009-0003-1219-4957>, laskaleo2004@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

Введение. В период пандемии COVID-19 обрелся первый опыт ведения пациентов с саркоидозом в условиях опасной вирусной инфекции, сочетания двух заболеваний и вакцинации от COVID-19. Публикации по этой проблеме остаются неоднозначными, это сделало актуальным оценку ведения пациентов с саркоидозом во время пандемии и особенности вакцинации этих пациентов.

Цель. Оценить состояние больных саркоидозом, обратившихся к пульмонологу в период пандемии, сравнить параметры пациентов с саркоидозом, болевших и не болевших COVID-19, с легким и тяжелым течением, а также оценить эффективность и безопасность вакцинации.

Материалы и методы. Исследование было ретроспективным, наблюдательным, неинтервенционным. Было включено 299 пациентов, обратившихся к пульмонологу, у 176 (58,9%) из которых развился COVID-19, и у 123 (41,1%) вирусного заболевания не было. Сбор информации по перенесшим COVID-19 проводился с помощью прикладной программы COVIZ. Обобщение данных и статистическую обработку проводили в программе SPSS-18 (IBM). Статистически значимыми принимали значения $p < 0,05$.

Результаты. Сравнение данных пациентов с саркоидозом, заболевших и не заболевших COVID-19, в период пандемии показало, что заболевшие этой вирусной инфекцией были значимо моложе, чаще имели внелегочные проявления саркоидоза. Пациенты не различались по лучевым стадиям саркоидоза, частоте синдрома Лефгрена и частоте семейных случаев гранулематоза. Применение метотрексата сопровождалось большей частотой возникновения COVID-19, вероятность заболеть была более чем в три раза выше (ОШ = 3,39; ДИ 95% 1,12–10,28). Среди получавших СГКС ($n = 49$) чаще заболевали COVID-19 те, у кого доза составляла 10 мг в эквиваленте преднизолона и выше (ОШ = 12,056; ДИ 95% 2,12–68,5). Риск развития COVID-19 у непривитых был значимо выше, чем у тех, кто получил вакцину уже после перенесенного вирусного заболевания (ОШ = 2,50; ДИ 95% 1,75–3,58). Представлен один случай летального исхода.

Выводы. Проведенный ретроспективный анализ случаев саркоидоза в период пандемии COVID-19 свидетельствовал о благоприятном течении обоих заболеваний при их сочетании. Негативным прогностическим фактором было применение иммуносупрессивной терапии по поводу саркоидоза. Вакцинация от COVID-19 была эффективна и безопасна у пациентов с саркоидозом легких.

Ключевые слова: эпителиоидноклеточный гранулематоз, пандемия, коронавирусная инфекция, вакцинация, лечение

Для цитирования: Визель АА, Визель ИЮ, Шакирова ГР, Визель ЛА. Характеристика пациентов с саркоидозом, обратившихся к пульмонологу в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет.* 2023;17(20):164–171. <https://doi.org/10.21518/ms2023-289>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of patients with sarcoidosis who referred to a pulmonologist during the COVID-19 pandemic

Alexander A. Vazel¹, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vazel¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Gulnaz R. Shakirova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, adeleashakirova@mail.ru

Leonid A. Vazel², <https://orcid.org/0009-0003-1219-4957>, laskaleo2004@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlin St., Kazan, 420008, Russia

Abstract

Introduction. During the COVID-19 pandemic, the first experience was gained in managing patients with sarcoidosis in the face of a dangerous viral infection, a combination of two diseases and vaccination against COVID-19. Publications on this issue remain ambiguous, which made it relevant to assess the management of patients with sarcoidosis during a pandemic and the features of vaccination of these patients.

Aim. To assess the condition of patients with sarcoidosis who turned to a pulmonologist during the pandemic, to compare the parameters of patients with sarcoidosis who had and did not have COVID-19, with mild and severe course, as well as to evaluate the effectiveness and safety of vaccination.

Materials and methods. The study was a retrospective, observational, non-interventional study. We included 299 patients who visited a pulmonologist in 176 (58.9%) of whom developed COVID-19 and 123 (41.1%) did not have a viral disease. Information on survivors of COVID-19 was collected using the COVIZ application. Data summarization and statistical processing were carried out using the SPSS-18 program (IBM) $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

Research results. Comparison of data of patients with sarcoidosis who fell ill and did not become ill with COVID-19 during the pandemic period showed that those who fell ill with this viral infection were significantly younger, more often had extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. Patients did not differ in the radiation stage of sarcoidosis, the frequency of Löfgren's syndrome, and the frequency of familial cases of granulomatosis. The use of methotrexate was accompanied by a higher incidence of COVID-19, the probability of getting sick was more than 3 times higher (OR = 3.39; 95% CI 1.12–10.28). Among those who received GCS ($n = 49$), those who received a dose of 10 mg prednisolone equivalent and above (OR = 12.056; CI95% 2.12–68.5) were more likely to develop COVID-19. The risk of developing COVID-19 in those who were not vaccinated was significantly higher than in those who received the vaccine after a viral illness (OR = 2.50; CI95% 1.75–3.58). One case of death is presented.

Conclusion. A retrospective analysis of cases of sarcoidosis during the COVID-19 pandemic indicated a favorable course of both diseases when combined. Negative prognostic factors were the use of immunosuppressive therapy for sarcoidosis and severe comorbidities of the cardiovascular system. Vaccination against COVID-19 was effective and safe in patients with pulmonary sarcoidosis.

Keywords: epithelioid cell granulomatosis, pandemic, coronavirus infection, vaccination, treatment

For citation: Vigel AA, Vigel IYu, Shakirova GR, Vigel LA. Characteristics of patients with sarcoidosis who referred to a pulmonologist during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):164–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-289>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение пандемии COVID-19 поставило множество вопросов перед клинической пульмонологией, и в частности при ведении пациентов с саркоидозом. Это стало причиной обобщения первых опубликованных клинических случаев и обсуждения мнений специалистов разных стран, а затем и рекомендаций, сделанных глобальными инициативами и научными сообществами [1, 2]. Саркоидоз в период пандемии был темой русского дня на Европейском респираторном конгрессе 2021 г., где также была обсуждена тема COVID-19 и саркоидоза. Однако значимость этого сочетания для прогноза жизни пациентов остается недостаточно изученной. Очевидно, что пациенты с исходными умеренными и тяжелыми нарушениями функции легких вследствие саркоидоза могут подвергаться повышенному риску неблагоприятных исходов и смертности при возникновении у них COVID-19. Однако в то время было неясно, увеличивают ли иммунодепрессанты риск тяжести течения COVID-19 и влияют ли они на реакцию на вакцинацию [3]. Частые случаи увеличения внутригрудных лимфатических узлов у пациентов с COVID-19 делают актуальным вопрос дифференциальной диагностики этих состояний с саркоидозом. Так, в Пакистане из 210 госпитализированных пациентов с этой вирусной инфекцией у 131 (62,4%) была медиастинальная лимфаденопатия. Авторы отметили, что у этих пациентов было более тяжелое течение COVID-19 [4]. Описан случай выявления саркоидоза у 64-летнего мужчины во время выделения у него SARS-CoV-2 из носоглотки. Лучевая картина была нетипичной – в виде одностороннего образования в легком $6,3 \times 4,7$ см вместе с двусторонним увеличением

лимфатических узлов, биопсия которых выявила саркоидное воспаление. Применение системных глюкокортикоидов привело через восемь месяцев к полному исчезновению легочного образования с минимальной медиастинальной лимфаденопатией [5].

Появились публикации, описывающие развитие саркоидоза после перенесенной COVID-19. Отмечен случай развития саркоидоза через год после COVID-19 тяжелого течения, который проявился многочисленными, хорошо сформированными гранулемами без некроза в медиастинальных лимфатических узлах и легочных очагах [6]. В другом клиническом случае пациент завершил лечение в стационаре по поводу COVID-19, и через десять недель у него развился саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов, панувеит и папиллит обоих глаз [7]. В следующем клиническом наблюдении у ранее здоровой женщины 47 лет через месяц после развития у нее коронавирусной инфекции были выявлены множественные конгломераты внутригрудных лимфатических узлов, биопсия которых подтвердила саркоидное воспаление. Назначение преднизолона на 6 мес. привело к ремиссии процесса [8]. В связи с появлением в литературе описаний отдельных случаев в США начато исследование исходов саркоидоза при всех респираторных вирусных инфекционных заболеваниях (SARCOVIT) – краткосрочных и долгосрочных последствий респираторных вирусных заболеваний (COVID-19 и не-COVID-19) при саркоидозе. Длительность наблюдения составит три года, периодичность оценки состояния пациентов – раз в три месяца [9].

Другой проблемой, описанной в литературе, является развитие гранулематоза после введения вакцины BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), который проявлялся увеитом,

двусторонней внутригрудной лимфаденопатией, повышением активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) вскоре после первой инъекции [10]. Введение той же вакцины в другой публикации привело к активации проявлений кожного саркоидоза, а также повышению уровня АПФ и лимфаденопатии [11]. Вакцинация пациента с саркоидозом вакциной COVIran Barekat привела к воспалению в местах татуировок, а также развитию узловатой эритемы и системной лимфаденопатии [12]. В отличие от описаний единичных наблюдений большое проспективное исследование 3 838 120 вакцинированных м-РНК вакцинами и 3 834 804 контрольных без признаков COVID-19 не выявило связи риска развития аутоиммунных заболеваний соединительной ткани и саркоидоза с вакцинацией от COVID-19 [13]. Все это сделало актуальным изучение пациентов с саркоидозом во время пандемии и особенности проведения вакцинации этих пациентов.

Целью работы была оценка состояния больных саркоидозом, обратившихся к пульмонологу в период пандемии, сравнение параметров пациентов с саркоидозом, болевших и не болевших COVID-19, с легким и тяжелым течением, а также оценка эффективности и безопасности вакцинации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было ретроспективным, наблюдательным, неинтервенционным. Оценивали жалобы, данные анамнеза, результаты компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), спирометрии форсированного выдоха с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), клинического, иммунологического и биохимического анализов крови, сатурации, объема лечения саркоидоза и COVID-19. Лучевую стадию саркоидоза оценивали в соответствии с классификацией Скэддинга [14]. Был отдельно оценен объем терапии саркоидоза и объем терапии COVID-19.

Объектом исследования были данные пациентов с саркоидозом, обратившихся к пульмонологу в период с января 2020 г. по декабрь 2022 г. – в период пандемии вирусной инфекции COVID-19. За этот период было зарегистрировано 404 обращения. В 232 случаях это были пациенты с выявленным COVID-19, и у 172 этого заболевания не было. Для дальнейшего анализа из базы были исключены повторные визиты одного и того же пациента без нового случая COVID-19 и оставлены последние по времени посещения. В результате осталось 299 пациентов, обратившихся к пульмонологу, у 176 (58,9%) из которых развился COVID-19 и у 123 (41,1%) вирусного заболевания не было. Среди них 147 пациентов (49,1%) обратились впервые, а 152 (50,9%) обратились в порядке динамического обследования. 33 пациента (11,0%) имели первую лучевую стадию саркоидоза, 171 (57,2%) – вторую, 38 (12,7%) – третью, 19 (6,4%) – четвертую и 38 (12,7%) – нулевую. Для оценки состояния и лечения пациентов с COVID-19 была сформирована база данных

из 176 случаев: 155 (88,1%) пациентов переболели один раз, 18 (10,2%) – два раза и 3 (1,7%) – три раза.

Сбор информации по перенесшим COVID-19 проводился с помощью разработанной авторами прикладной программы COVIZ. Обобщение всех данных и статистическую обработку проводили в программе SPSS-18 (IBM). Ряды данные проверяли на нормальность распределения согласно статистике Колмогорова – Смирнова (Z_{k-c}), при отклонении рядов от нормального распределения определяли медиану и межквартильный интервал (Me[МКИ]), при нормальном распределении рассчитывали среднее значение ряда и стандартное отклонение (M(SD)). Сопряженность оценивали по критерию Хи-квадрат Пирсона, а также вычисляли отношения шансов (ОШ) для доверительного интервала в 95%, при малом числе наблюдений в подгруппах рассчитывали точный критерий Фишера (ТКФ). Статистически значимыми принимали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика течения саркоидоза и его лечения

Сравнение данных пациентов с саркоидозом, болевших и не болевших COVID-19 в период пандемии, отражает *табл. 1*. Заболевшие этой вирусной инфекцией были значимо моложе, чаще имели внелегочные проявления саркоидоза и реже десатурацию в покое. Следует отметить, что пациенты не имели различий по лучевым стадиям саркоидоза, частоте синдрома Лефгрена и частоте семейных случаев этого гранулематоза. Среди обратившихся к врачу по поводу саркоидоза впервые COVID-19 встретился значимо чаще, что можно связать с высокой частотой проведения КТВР в период пандемии.

Частота сопутствующих заболеваний и параметры лечения саркоидоза у пациентов, болевших COVID-19 и не болевших, представлены в *табл. 2*. Пациенты не различались по частоте гипертонической болезни. Парадоксально, но среди болевших частота диабета 2-го типа была ниже, чем у незаболевших. Применение метотрексата для лечения саркоидоза сопровождалось большей частотой возникновения COVID-19, вероятность заболеть была более чем в три раза выше (ОШ = 3,39; ДИ 95% 1,12–10,28). Среди болевших частота получавших системные глюкокортикостероиды (СГКС) была несколько выше, но различие не достигало статистической значимости. Однако среди получавших СГКС ($n = 49$) чаще заболевали COVID-19 те, у кого доза составляла 10 мг в эквиваленте преднизолона и выше (ОШ = 12,056; ДИ 95% 2,12–68,5). В отношении остальных препаратов различий установлено не было. Были также сопоставлены уровни общих иммуноглобулинов А, М, G, но различий выявлено не было.

Среди 176 пациентов с саркоидозом, переболевших COVID-19, 149 (84,7%) не нуждались в госпитализации, тогда как 27 (15,3%) находились в стационаре в связи с COVID-19. Одна пациентка скончалась, 175 пациентов выздоровели.

- **Таблица 1.** Параметры, характеризующие проявления саркоидоза у пациентов, заболевших COVID-19 и не заболевших
- **Table 1.** Parameters reflecting manifestations of sarcoidosis in patients with/without COVID-19

Параметры	Не было COVID-19 n = 123	Был COVID-19 n = 176	Значимость различий
Мужчин Женщин	47 (38,2%) 76 (61,8%)	69 (39,2%) 107 (60,8%)	$\chi^2 = 0,03$ $p = 0,48$
Возраст, годы	48,5 (13,2) $Z_{к-с} = 0,838$; $p = 0,483$	44,5 (11,4) $Z_{к-с} = 1,29$; $p = 0,072$	$p = 0,007$
Лучевые стадии • Стадия 0 • Стадия I • Стадия II • Стадия III • Стадия IV	22 (17,9%) 13 (10,6%) 63 (51,2%) 15 (12,2%) 10 (8,1%)	16 (9,1%) 20 (11,4%) 108 (61,4%) 23 (13,1%) 9 (5,1%)	$\chi^2 = 6,831$ d.f. = 4 $p = 0,145$
Синдром Лефгрена • Не было • Был синдром	113 (81,9%) 10 (8,1%)	162 (92,0%) 14 (8,0%)	$\chi^2 = 0,003$ $p = 0,956$
Биопсия • Не подтвержден • Подтвержден	35 (28,5%) 88 (71,5%)	56 (31,8%) 120 (68,2%)	$\chi^2 = 0,387$ $p = 0,534$
Первое обращение Повторное обращение	48 (39,0%) 75 (61,0%)	99 (56,3%) 77 (43,8%)	$\chi^2 = 8,596$ $p = 0,003$
Саркоидоз кожи • Кожа не поражена • Кожа поражена	116 (94,3%) 7 (5,7%)	149 (84,7%) 27 (15,3%)	$\chi^2 = 6,690$ $p = 0,010$
Селезенка не поражена Селезенка поражена	110 (89,4%) 13 (10,6%)	143 (81,3%) 33 (18,8%)	$\chi^2 = 3,722$ $p = 0,054$
Суставы не поражены Суставы поражены	105 (85,4%) 18 (14,6%)	130 (73,6%) 46 (26,1%)	$\chi^2 = 5,694$ $p = 0,017$
Периферические ЛУ • Не поражены • Поражены	114 (92,8%) 9 (7,3%)	162 (92,0%) 14 (8,0%)	$\chi^2 = 0,041$ $p = 0,839$
Внелегочный саркоидоз • Нет внелегочных • Есть внелегочные	97 (78,9%) 26 (21,1%)	114 (64,8%) 62 (35,2%)	$\chi^2 = 6,920$ $p = 0,009$
Семейный саркоидоз • Нет семейного • Есть семейный	119 (96,7%) 4 (3,3%)	169 (96,0%) 7 (4,0%)	$\chi^2 = 0,107$ $p = 0,743$
ФЖЕЛ $\geq 80\%$ ФЖЕЛ $< 80\%$ д.в.	106 (86,2%) 17 (13,8%)	149 (84,7%) 27 (15,3%)	$\chi^2 = 0,133$ $p = 0,715$
SaO ₂ $< 95\%$ SaO ₂ $\geq 95\%$	8 (6,5%) 115 (93,5%)	1 (0,6%) 175 (99,4%)	$\chi^2 = 8,738$ ТКФ = 0,004

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, SaO₂ – насыщение крови кислородом при пульсоксиметрии.

Лечение COVID-19 у пациентов с саркоидозом отражено в *табл. 3*.

Сопоставление параметров пациентов с саркоидозом, болевших легкой формой COVID-19 и госпитализированных с этой вирусной инфекцией, наглядно представлено в *табл. 4*. Различий в стадиях саркоидоза, частоты синдрома Лефгрена, тяжести вентиляционных нарушений не было. Значимым был факт применения СГКС в лечении саркоидоза, при этом их доза 10 мг и более значения не имела.

- **Таблица 2.** Частота сопутствующих заболеваний и параметры лечения саркоидоза у пациентов, заболевших COVID-19 и не заболевших
- **Table 2.** Frequency of concomitant diseases and treatment options for sarcoidosis in patients with/without COVID-19

Параметры	Не было COVID-19 n = 123	Был COVID-19 n = 176	Значимость различий
Не было диабета Был диабет 2-го типа	115 (93,5%) 8 (6,5%)	173 (98,3%) 3 (1,7%)	$\chi^2 = 4,707$ $p = 0,030$
Не было ГБ Было ГБ	89 (72,4%) 34 (27,6%)	133 (75,6%) 43 (24,4%)	$\chi^2 = 0,390$ $p = 0,532$
Не получали СГКС Получали СГКС	107 (87%) 16 (13%)	143 (81,2%) 33 (18,8%)	$\chi^2 = 1,742$ $p = 0,187$
Преднизолон до 10 мг Преднизолон 10 мг и более	7 (43,8%) 9 (56,3%)	2 (6,1%) 31 (93,9%)	$\chi^2 = 10,209$ ТКФ = 0,003
Не получали метотрексат Получали метотрексат	119 (96,7%) 4 (3,3%)	158 (89,8%) 18 (10,2%)	$\chi^2 = 5,168$ ТКФ = 0,025
Не получали лефлуномид Получали лефлуномид	119 (96,7%) 4 (3,3%)	166 (94,3%) 10 (5,7%)	$\chi^2 = 0,958$ ТКФ = 0,411
Не получали пентоксифиллин Получали пентоксифиллин	85 (69,1%) 38 (30,9%)	119 (67,6%) 57 (32,4%)	$\chi^2 = 0,074$ $p = 0,785$
Не получали витамин Е Получали витамин Е	22 (17,9%) 101 (82,1%)	32 (18,2%) 144 (81,9%)	$\chi^2 = 0,004$ $p = 0,948$
	n = 105	n = 165	
IgA общие • Снижены • Норма (0,7–4,0 л) • Повышены	4 (3,8%) 84 (80,0%) 17 (16,2%)	1 (0,6%) 145 (87,9%) 19 (11,5%)	$\chi^2 = 5,077$; d.f. = 2; $p = 0,079$
IgG общие • Снижены • Норма (7–16 г/л) • Повышены	3 (2,9%) 88 (83,8%) 14 (13,3%)	4 (2,4%) 136 (82,4%) 25 (15,2%)	$\chi^2 = 0,208$; d.f. = 2; $p = 0,901$
IgM общие • Снижены • Норма (0,4–2,3 г/л) • Повышены	5 (4,8%) 90 (85,7%) 10 (9,5%)	4 (2,4%) 133 (80,6%) 28 (17,0%)	$\chi^2 = 3,782$; d.f. = 2; $p = 0,151$

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, СГКС – системные глюкокортикостероиды, Ig – иммуноглобулины.

COVID-19 и вакцинации

Среди обратившихся к пульмонологу больных саркоидозом за этот период времени вакцинацию от COVID-19 получили 95 (31,8%) пациентов. Среди них 69 (72,6%) получили две дозы Спутника V, 13 (12,7%) – Спутника Лайт, 4 (4,2%) прошли вакцинацию двумя дозами Спутника V и позднее еще ревакцинацию Спутником Лайт, по 3 пациента (по 3,2%) получили КовиВак и Эпивак, 1 пациент (1,1%) – Ковивак с ревакцинацией Спутником Лайт, 1 пациент (1,1%) – Синовак, 1 пациент (1,1%) – вакцину Pfizer. Среди 95 вакцинированных пациентов 69 (72,6%) перенесли вакцинацию без реакций, 22 (23,2%) – с легким недомоганием и кратковременным субфебрилитетом и 4 (4,2%) отметили выраженную слабость, недомогание, фебрильную лихорадку. Среди 26 пациентов, отметивших нежелательные явления после вакцинации, в 21 случае (80,8%) получали Спутник V,

● **Таблица 3.** Частота назначения различных групп препаратов при лечении COVID-19 у пациентов с саркоидозом (n = 176)

● **Table 3.** Frequency of prescribing different groups of drugs for the treatment of COVID-19 in patients with sarcoidosis (n = 176)

Класс препаратов	Препараты	Число пациентов и частота (%)
Противовирусные	• Умифеновир	24 (13,6%)
	• Интерферон-альфа 1b	6 (3,4%)
	• Умифеновир + интерферон-альфа 1b	22 (12,5%)
	• Фавипиравир	16 (9,1%)
	• Фавипиравир + интерферон-альфа 1b	1 (0,6%)
	• Умифеновир + Ингавирин	3 (1,7%)
	• Нобазит	1 (0,6%)
	• Интерферон-гамма	1 (0,6%)
	• Осельтамивир	3 (1,7%)
	• Кагоцел	1 (0,6%)
	• Триазавирин	1 (0,6%)
	• Трекрезан	1 (0,6%)
	• Не получали	85 (48,2%)
	• Всего противовирусные получали	91 (51,8%)
Оральные антикоагулянты	• Апиксабан	14 (8,0%)
	• Ривароксабан	4 (2,3%)
	• Не получали	158 (89,7%)
Подкожные антикоагулянты	• Эноксапарин	23 (13,1%)
	• Гепарин	2 (1,1%)
	• Фраксипарин	1 (0,6%)
	• Надропарин	1 (0,6%)
	• Фондапаринукс натрия	1 (0,6%)
	• Парнапарин натрия	1 (0,6%)
	• Не получали	147 (83,4%)
	• Всего п/к антикоагулянты получали	29 (16,6%)
Гормоны	• Дексаметазон	20 (11,4%)
	• Преднизолон внутрь	2 (1,1%)
	• Метилпреднизолон внутрь	3 (1,7%)
	• Метилпреднизолон внутривенно	2 (1,1%)
	• Не получали	149 (84,7%)
• Всего гормоны получали	27 (15,3%)	
Антибиотики	• Азитромицин	18 (10,2%)
	• Цефтриаксон	15 (8,5%)
	• Амоксициллин/клавуланат	9 (5,1%)
	• Левофлоксацин	6 (3,4%)
	• Ципрофлоксацин	2 (1,1%)
	• Азитромицин, цефтриаксон	6 (3,4%)
	• Азитромицин, ко-амоксциллин	2 (1,1%)
	• Азитромицин, левофлоксацин	1 (0,6%)
	• Цефтриаксон, левофлоксацин	2 (1,1%)
	• Цефиксим	1 (0,6%)
	• Амоксициллин	1 (0,6%)
	• Цефтазидим	1 (0,6%)
	• Азитромицин, цефтриаксон, лево- флоксацин	1 (0,6%)
	• Не получали	111 (60,7%)
	• Всего антибиотики получали	65 (39,3%)
Симптоматическая терапия или без лечения	• Наблюдение или симптоматическая терапия	35 (19,9%)

в 3 (11,5%) – Спутник Лайт, в 1 (3,8%) – КовиВак и в 1 (3,8%) – Pfizer. Следует отметить, что при оценке общей частоты случаев вакцинации значимо чаще были привиты пациенты, перенесшие в период пандемии эту инфекцию: 68 (38,6%) против 27 (22%), $p = 0,002$, ОШ = 2,239; ДИ 95% 1,32–3,78. Однако дальнейший анализ позволил оценить значимость этой вакцинации,

● **Таблица 4.** Сопоставление параметров пациентов с саркоидозом, болевших легкой формой COVID-19 и госпитализированных с этой вирусной инфекцией

● **Table 4.** Comparison of parameters in patients with sarcoidosis who had mild COVID-19 and were hospitalized with that viral infection

Параметры	Легкая форма COVID-19 n = 149	COVID-19 с госпитализацией n = 27	Статистическая значимость
Мужчин Женщин	(41,6%) 87 (58,4%)	7 (25,9%) 20 (74,1%)	$\chi^2 = 2,359$; $p = 0,125$
Стадия 0 Стадия I Стадия II Стадия III Стадия IV	14 (9,4%) 18 (12,1%) 91 (61,0%) 19 (12,8%) 7 (4,7%)	2 (7,4%) 2 (7,4%) 17 (63,0%) 4 (14,8%) 2 (7,4%)	$\chi^2 = 0,955$; $p = 0,917$
Синдром Леффрена • Не было • Был	139 (93,3%) 10 (6,7%)	23 (85,2%) 4 (14,8%)	$\chi^2 = 2,050$ ТКФ = 0,147 ОШ = 3,07; ДИ 95% 0,67–14,08
ФЖЕЛ $\geq 80\%$ д.в. ФЖЕЛ $< 80\%$ д.в.	126 (84,6%) 23 (15,4%)	23 (85,2%) 4 (14,8%)	$\chi^2 = 0,007$ ТКФ = 0,600 ОШ = 0,95; ДИ 95% 0,30–3,01
IgA общие (n = 165) • Снижены • Норма (0,7–4,0 л) • Повышены	1 (0,7%) 123 (87,9%) 16 (11,4%)	0 22 (88,0%) 3 (12,0%)	$\chi^2 = 0,185$; d.f. = 3; $p = 912$
IgG общие (n = 165) • Снижены • Норма (7–16 г/л) • Повышены	2 (1,4%) 116 (82,9%) 22 (15,7%)	2 (8,0%) 20 (80,0%) 3 (12,0%)	$\chi^2 = 3,993$; d.f. = 2; $p = 0,136$
IgM общие (n = 165) • Снижены • Норма (0,4–2,3 г/л) • Повышены	3 (2,1%) 111 (79,3%) 26 (18,6%)	1 (4,0%) 22 (88,0%) 2 (8,0%)	$\chi^2 = 1,899$; d.f. = 2; $p = 0,387$
Оральные ГКС (саркоидоз) • Не получали • Получали	127 (85,2%) 22 (14,8%)	16 (59,3%) 11 (40,7%)	$\chi^2 = 10,124$; $p = 0,001$; ОШ = 3,96; ДИ 95% 1,62–9,68
(n = 33) • Преднизолон до 10 мг • Преднизолон 10 мг и более	0 22 (100%)	2 (18,2%) 9 (81,8%)	$\chi^2 = 4,258$; ТКФ = 0,104
Метотрексат • Не получали • Получали	135 (90,6%) 14 (9,4%)	23 (85,2%) 4 (14,8%)	$\chi^2 = 0,731$; ТКФ = 0,486 ОШ = 1,68; ДИ 95% 0,51–5,55
Лефлуномид • Не получали • Получали	140 (94,0%) 9 (6,0%)	26 (96,3%) 1 (3,7%)	$\chi^2 = 0,233$; ТКФ = 0,528 ОШ = 0,598; ДИ 95% 0,07–4,93
Пентоксифиллин • Не получали • Получали	98 (65,8%) 51 (34,2%)	21 (77,8%) 6 (22,2%)	$\chi^2 = 1,505$; $p = 0,220$; ОШ = 0,55; ДИ 95% 0,21–1,45
Альфа-токоферол • Не получали • Получали	29 (19,5%) 120 (80,5%)	3 (11,1%) 24 (88,9%)	$\chi^2 = 1,072$; ТКФ = 0,419 ОШ = 1,93; ДИ 95% 0,55–6,86

поскольку более половины пациентов были вакцинированы после перенесенной COVID-19. После исключения 50 (52,6%) пациентов, которым вакцины были введены после перенесенного ими COVID-19, осталось 45 (47,4%), у которых в 27 (60%) случаях COVID-19 не развился, а у 18 (40%) развился. Риск развития COVID-19 у непривитых был значимо выше, чем у тех, кто получил вакцину уже после перенесенного вирусного заболевания (ОШ = 2,50; ДИ 95% 1,75–3,58). Среди привитых пациентов летальных случаев не было. Среди трех пациентов, получавших СГКС по поводу саркоидоза и привитых, COVID-19 развился у двух (11,1%) и не развился у одного (3,7%), но ввиду малого количества наблюдений различие было незначимым (ТКФ = 0,349). Получавшим метотрексат вакцинация не проводилась. Случаев активации или возникновения саркоидоза после вакцинации нами отмечено не было.

Из 176 случаев был зафиксирован только 1 неблагоприятный исход сочетания саркоидоза и COVID-19, который мы представляем для анализа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Д., 58 лет. К моменту выявления у нее COVID-19 страдала саркоидозом 21 год. При выявлении был саркоидоз I лучевой стадии с синдромом Лефгрена. Начинала лечение в противотуберкулезном диспансере и по протоколам того времени получила короткий курс преднизолона, изониазида, хлорохина – 3 мес. В последующем саркоидоз обрел рецидивирующее течение. За этот период прошла три курса системных стероидов с хорошим клиническим ответом и рецидивами, три курса метотрексата с клиническим ответом и рецидивами. За год до данного наблюдения получила курс лефлуномида со стабилизацией процесса (*рис.*) и к моменту заболевания COVID-19 получала только витамин Е, признаков рецидива саркоидоза не было. Среди сопутствующих заболеваний у нее был сахарный диабет 2-го типа, ожирение 2-й степени (ИМТ 37 кг/м²), гипертоническая болезнь 2-й ст., застойная сердечная недостаточность. От COVID-19 привита не была.

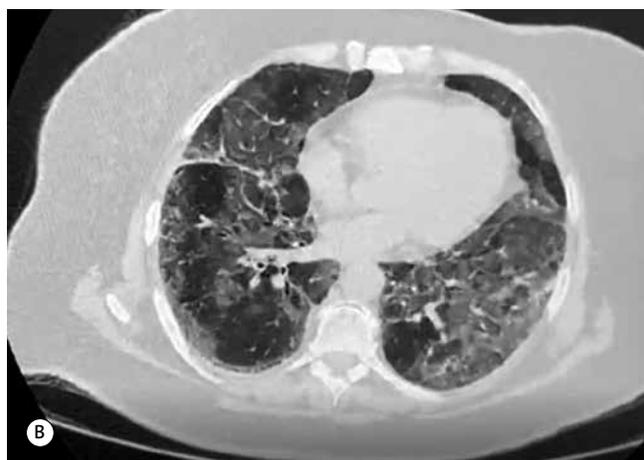
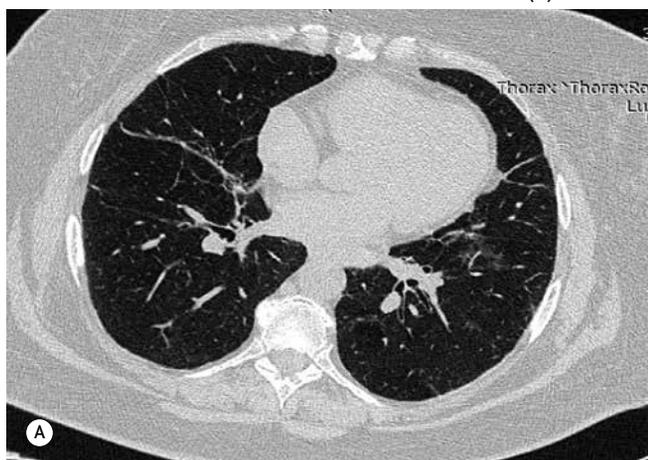
Поступила в инфекционную больницу с жалобами на высокую температуру (38,7 °С), слабость, сухой кашель. При возникновении инфекции начала дома принимать умифеновир 200 мг и назальный спрей интерферона-альфа 2b два раза в сутки, левофлоксацин и парацетамол. Состояние ухудшалось, и на 6-й день болезни была госпитализирована. Тест на COVID-19 был положительным в двух лабораториях. В отделении она получала дексаметазон внутривенно 4 мг/сут, эноксапарин подкожно по весу (масса тела 100 кг), инсулины простые под контролем гликемии, омепразол 20 мг 2 р/сут внутрь. На вторые сутки госпитализации десатурация прогрессировала до 85–86%, повторно проведенная КТВР выявила отрицательную динамику. Пациентка была представлена на телемедицинский консилиум, было рекомендовано продолжить терапию ГКС со снижением, начать титрование гепарина внутривенно, переведена на оксигенацию, и на потоке в 25 л/мин удалось достичь сатурации в 95%. Повторный консилиум на следующий день рекомендовал левилимаб (было введено 4 шприца) и циклофосфан внутривенно по схеме 200–100–100. Однако сатурация на потоке кислорода 25 л/мин снизилась до 88% и пациентка была переведена в ОРИТ. На КТВР объем поражения легочной ткани составлял 75% (*рис.*). В ОРИТ лечение было продолжено, респираторная поддержка проводилась при высокопоточной вентиляции 80 л/мин. В течение последующих 5 дней получала дексаметазон 12 мг 2 р/сут внутривенно капельно, циклофосфан в/в, эноксапарин п/к, инсулины по гликемии п/к. Однако десатурация прогрессировала, пациентка была переведена на искусственную вентиляцию и спустя 2 дня скончалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ состояния пациентов с саркоидозом, обратившихся к пульмонологу в период пандемии COVID-19, свидетельствовал об относительно благоприятном течении обоих заболеваний при их сочетании. Никто из этих пациентов не находился в стационаре в связи

● **Рисунок.** КТВР пациентки в стабильном состоянии, за 6 мес. до развития COVID-19 (А) и во время COVID-19 при переводе в отделение интенсивной терапии (В)

● **Figure.** HRCT scan of a patient in a stable condition 6 months before the development of COVID-19 (A) and during COVID-19 when she was transferred to an intensive care unit (B)



с саркоидозом, все случаи госпитализации (15,3%) были связаны только с COVID-19. Работа подтвердила целесообразность и безопасность вакцинации пациентов с саркоидозом в период пандемии. Введение вакцины пациентам с саркоидозом, не перенесшим ранее COVID-19, снижало вероятность развития инфекции в 2,5 раза. Среди них не было пациентов, получавших метотрексат. Эти факты подтверждают целесообразность введения вакцины от COVID-19 при саркоидозе, а также снижение эффективности вакцинации при приеме пациентами СГКС и необходимость снижения иммуносупрессивной терапии перед вакцинацией, что согласуется с данными литературы [15]. В нашем исследовании была показана эффективность вакцины Спутник V, тогда как в другом проспективном когортном исследовании вакцинированных CoronaVac было установлено, что у пациентов с саркоидозом иммунный ответ на заболевание был лучше, чем ответ на вакцинацию. Эта вакцина оказалась недостаточно эффективной для создания гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с саркоидозом [16]. В нашем исследовании среди вакцинированных пациентов только три получали СГКС, и у двух из них, несмотря на вакцинацию, развился COVID-19. Этот факт согласуется с результатами ретроспективного исследования эффективности иммунизации против COVID-19, в котором было показано, что использование глюкокортикоидов приводило к отсутствию ответа на иммунизацию против COVID-19 [17].

Описанный нами летальный исход также созвучен данным французских исследователей, отметивших, что тяжесть COVID-19 у пациентов с саркоидозом была связана с сопутствующими заболеваниями и лечением саркоидоза системными кортикостероидами [18]. В Испании было установлено, что COVID-19 был одним из независимых предикторов смерти у мужчин и женщин, госпитализированных с тяжелым саркоидозом [19]. В когорте наших пациентов применение иммуносупрессивной и биологической терапии понадобилось только одной пациентке, исход COVID-19 у которой был летальным. Случай смерти от COVID-19 был ранее описан отечественными авторами у пациента, страдавшего в течение трех лет саркоидозом со стабильным течением, но с гипертонической болезнью, концентрической гипертрофией миокарда, хронической ишемической болезнью сердца со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и кардиосклерозом [20]. Наблюдательные исследования, проведенные в различных медицинских центрах, в большинстве случаев свидетельствовали о благоприятном течении заболеваний при их сочетании, невысокой распространенности

COVID-19 среди пациентов с саркоидозом, а ключевыми факторами риска тяжелого течения COVID-19 для пациентов с саркоидозом были нарушение функции легких, внелегочные поражения, сопутствующие заболевания, развившиеся до пандемии, и продолжающаяся иммуносупрессивная терапия саркоидоза [21–23].

В более ранних публикациях обсуждалась роль СГКС при таком сочетании и было отмечено, что во время пандемии СГКС следует снижать до минимальной эффективной дозы, что применение СГКС по поводу саркоидоза может приводить к рецидиву COVID-19. Тем не менее у тех пациентов с саркоидозом, у которых развился COVID-19, СГКС не отягощали состояния и приводили к улучшению состояния. Авторы отмечали, что необходима высокая осведомленность пульмонологов для своевременной госпитализации и лечения пациентов с саркоидозом, инфицированных SARS-CoV-2, особенно с нарушением функции легких и/или множественными сопутствующими заболеваниями [24]. Результаты нашего исследования и публикации других авторов предполагают, что у пациентов с саркоидозом прогноз COVID-19 в основном определяется наличием сопутствующих заболеваний, которые обычно более распространены в этой конкретной популяции. Пожилой возраст, слабость, мультиморбидность и время заражения, по сути, являются важными факторами, связанными с неблагоприятными исходами COVID-19. Сложное взаимодействие между саркоидозом и COVID-19 остается предметом серьезных дискуссий. Из-за схожих иммунопатогенетических и клинических особенностей этих заболеваний ключевыми моментами будущего лечения может быть комбинированное лечение обоих состояний [25, 26].

Выводы

Проведенный ретроспективный анализ случаев саркоидоза в период пандемии COVID-19 свидетельствовал о благоприятном течении обоих заболеваний при их сочетании. Негативным прогностическим фактором было применение иммуносупрессивной терапии по поводу саркоидоза до заражения COVID-19. Вакцинация от COVID-19 отечественными вакцинами показала свою эффективность и безопасность у пациентов с саркоидозом легких, не получавших иммуносупрессивной терапии.



Поступила / Received 10.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2023
Принята в печать / Accepted 01.09.2023

Список литературы / References

1. Визель АА, Визель ИЮ, Шакирова ГР. Саркоидоз в период пандемии новой инфекции COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(19):65–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-65-69>.
Vizel AA, Vizel IYu, Shakirova GR. Sarcoidosis during the COVID-19 pandemic. *Medical Alphabet*. 2020;(19):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-65-69>.
2. Добин ВЛ, Панин ИВ. Саркоидоз и COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(8):7–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-7-12>.
Dobin VL, Panin IV. Sarcoidosis and COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(8):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-7-12>.
3. Kahlmann V, Manansala M, Moor CC, Shahrara S, Wijsenbeek MS, Sweiss NJ. COVID-19 infection in patients with sarcoidosis: susceptibility and clinical outcomes. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(5):463–471. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000812>.
4. Bhatti FS, Malik AA, Malik AA. Presence of mediastinal lymphadenopathy in hospitalized COVID-19 patients in a tertiary care hospital in Pakistan-A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2023;18(5):e0265865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265865>.
5. Pokhriyal SC, Nabeel Pasha M, Khan A, Uwiringiyimana R, Idris H. Sarcoidosis presenting as a lung mass in a patient with COVID-19 infec-

- tion: A case report. *Cureus*. 2023;15(5):e39136. <https://doi.org/10.7759/cureus.39136>.
6. Capaccione KM, McGroder C, Garcia CK, Fedyna S, Saqi A, Salvatore MM. COVID-19-induced pulmonary sarcoid: A case report and review of the literature. *Clin Imaging*. 2022;83:152–158. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.12.021>.
 7. Somboonviboon D, Wattanatham A, Keorochana N, Wongchansom K. Sarcoidosis developing after COVID-19: A case report. *Respir Case Rep*. 2022;10(9):e01016. <https://doi.org/10.1002/rccr.1016>.
 8. Sadeghi S, Mobarakeh SR, Momenzadeh M, Aria A, Heidarpour M, Ahmadi SH, Naderi Z. New-onset lung sarcoidosis, an adverse event by COVID-19 or a sign of convalescence; a case report. *Clin Case Rep*. 2023;11(5):e7339. <https://doi.org/10.1002/ccr3.7339>.
 9. Strykowski R, Patel DC, Neto MR, Hena KM, Gulati M, Maier LA, Patterson K. Rationale and design of the SARCOIDosis Outcomes in all respiratory Viral Infectious Diseases (SARCOVID) Study. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001254. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001254>.
 10. Numakura T, Murakami K, Tamada T, Yamaguchi C, Inoue C, Ohkouchi S et al. A Novel development of sarcoidosis following COVID-19 vaccination and a literature review. *Intern Med*. 2022;61(20):3101–3106. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0104-22>.
 11. Albers CC, Metze D, Steinbrink K, Böhm M. Systemic sarcoidosis with cutaneous tattoo involvement following COVID-19 vaccination. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv6244. <https://doi.org/10.2340/actadv.103.6244>.
 12. Mohaghegh F, Hatami P, Refaghat A, Matini AH, Mohseni Afshar Z, Aryanian Z. Unmasking sarcoidosis following SARS-CoV-2 vaccination: A case report. *Clin Case Rep*. 2022;10(12):e6660. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6660>.
 13. Ju HJ, Lee JY, Han JH, Lee JH, Bae JM, Lee S. Risk of autoimmune skin and connective tissue disorders after mRNA-based COVID-19 vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(4):685–693. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.05.017>.
 14. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J*. 1961;2(5261):1165–1172. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5261.1165>.
 15. Manansala M, Chopra A, Baughman RP, Novak R, Lower EE, Culver DA et al. COVID-19 and Sarcoidosis, Readiness for Vaccination: Challenges and Opportunities. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:672028. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.672028>.
 16. Atahan E, Çalışkaner Öztürk B, Akçin R, Sarıbaş S, Kocazeybek B. Humoral and cellular immunity to severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 vaccination in patients with sarcoidosis. *Balkan Med J*. 2023;40(1):34–39. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-8-64>.
 17. Renaudineau Y, Sailler L, Abravanel F, Izopet J, Delourme A, Biotti D et al. Glucocorticoid use as a cause of non-cellular immune response to SARS-CoV2 Spike in patients with immune system diseases. *J Autoimmun*. 2022;133:102912. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102912>.
 18. Desbois AC, Marques C, Lefèvre L, Barro S, Lorenzo C, Leclercq M et al. Prevalence and clinical features of COVID-19 in a large cohort of 199 patients with sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):195–196. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/b7zd6b>.
 19. López-Muñiz Ballesteros B, Noriega C, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, Zamorano-Leon JJ, Carabantes-Alarcon D, de Miguel-Diez J. Sex differences in temporal trends in hospitalizations and in-hospital mortality in patients with sarcoidosis in Spain from 2001 to 2020. *J Clin Med*. 2022;11(18):5367. <https://doi.org/10.3390/jcm11185367>.
 20. Воробьева ОВ, Гималдинова НЕ, Романова ЛП. Патоморфологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома при конкурирующих заболеваниях легких: COVID-19 и саркоидоз. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(6):1191–1196. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-PFO-1872>.
 21. Vorobieva OV, Gimaldinova NE, Romanova LP. Pathological features of acute respiratory distress syndrome in competing lung diseases: COVID-19 and sarcoidosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(6):1191–1196. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-PFO-1872>.
 22. Lommatzsch M, Rabe KF, Taube C, Joest M, Kreuter M, Wirtz H et al. Risk Assessment for patients with chronic respiratory conditions in the context of the SARS-CoV-2 pandemic statement of the German Respiratory Society with the support of the German Association of Chest Physicians. *Respiration*. 2022;101(3):307–320. <https://doi.org/10.1159/000518896>.
 23. George LJ, Philip AM, John KJ, George AA, Nayar J, Mishra AK, Lal A. A review of the presentation and outcome of sarcoidosis in coronavirus disease 2019. *J Clin Transl Res*. 2021;7(5):657–665. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34778596>.
 24. Chevalier K, Genin M, Jean TP, Avouac J, Flipo RM, Geogin-Lavialle S et al. CovAID: Identification of factors associated with severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatism or autoimmune diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1152587. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1152587>.
 25. Opoka LM, Wyrostkiewicz D, Winek J, Błasińska K, Miłkowska-Dymanowska J, Szturmowicz M. SARS-CoV-2 lung disease in a patient with pulmonary sarcoidosis – case report. *Adv Respir Med*. 2020;88(6):620–625. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2020.0199>.
 26. Tana C, Cinetto F, Mantini C, Bernardinello N, Tana M, Ricci F et al. Sarcoidosis and COVID-19: At the Cross-Road between Immunopathology and Clinical Manifestation. *Biomedicines*. 2022;10(10):2525. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102525>.
 27. Saketkoo LA, Jensen K, Nikolettou D, Newton JJ, Rivera FJ, Howie M et al. Sarcoidosis illuminations on living during COVID-19: Patient experiences of diagnosis, management, and survival before and during the pandemic. *J Patient Exp*. 2022;9:23743735221075556. <https://doi.org/10.1177/23743735221075556>.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Transparency in conducting and reporting a study. This study received no specific grant from any funding agency. The authors are fully responsible for submission of the manuscript in final version for publication.

Declaration on financial and other relationships. All authors contributed to the development of the study conception and design, as well as writing the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript. The authors did not receive any fees for the study.

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: 5918-5465; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN: 6000-3813; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Шакирова Гульназ Ринатовна, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; adeleashakirova@mail.ru

Визель Леонид Александрович, студент, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; laskaleo2004@mail.ru

Information about the authors:

Alexander A. Vigel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vigel, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Natural History, Associate Professor of Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; tatpulmo@mail.ru

Gulnaz R. Shakirova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; adeleashakirova@mail.ru

Leonid A. Vigel, Student, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlin St., Kazan, 420008, Russia; laskaleo2004@mail.ru

Гипоксемия без одышки при COVID-19

Д.В. Фан, <https://orcid.org/0000-0002-7425-0091>, fan_d_v@staff.sechenov.ru

Г.В. Неклюдова, <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>, nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

З.Г.-М. Берикханов, <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>, berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru

С.Н. Авдеев, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

У пациентов с COVID-19 одышка может не являться основным симптомом заболевания. Имеется множество сообщений о том, что часть больных с гипоксемией при COVID-19 не предъявляли жалобы на одышку. На сегодняшний день нет единого мнения о клинической значимости гипоксемии без одышки. Ряд исследований указывают, что пациенты с гипоксемией без одышки не защищены от развития неблагоприятного исхода COVID-19. Неясно, является ли гипоксемия с одышкой и без одышки двумя отдельными фенотипами COVID-19 или двумя фазами болезни. На данный момент нет единого мнения по терминологии данного состояния, его определению и механизмам формирования. До настоящего времени не установлено, ассоциирована ли гипоксемия без одышки с благоприятным исходом заболевания или нет. Остается нерешенным вопрос, улучшает ли отсутствие дыхательного ответа на гипоксию прогноз заболевания у таких пациентов. Осуществлен анализ представленных на текущий момент данных литературы о механизмах развития гипоксемии и связанных с ними проявлениях одышки при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. «Немая гипоксемия» может наблюдаться как при начальных проявлениях дыхательной недостаточности, так и при выраженном прогрессировании заболевания. Клиническая значимость «немой гипоксемии» состоит в том, что снижение физиологических реакций и отсутствие одышки позволяют пациентам чувствовать себя нормально, таким образом, отрицая тяжесть своего состояния и маскируя истинную тяжесть течения болезни. Кроме того, у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом следует ожидать угнетение дыхательной функции в ответ на гипоксию и развитие «немой гипоксемии» с быстрой декомпенсацией. Следует пересмотреть свое отношение к пациентам с бессимптомным носительством вируса и проводить комплексное наблюдение за такими больными с обязательными пульсоксиметрией или определением газового состава артериальной крови.

Ключевые слова: гипоксия, дыхательная недостаточность, SARS-CoV-2, немая гипоксия, газовый состав артериальной крови

Для цитирования: Фан ДВ, Неклюдова ГВ, Берикханов ЗГ-М, Авдеев СН. Гипоксемия без одышки при COVID-19. *Медицинский совет.* 2023;17(20):172–179. <https://doi.org/10.21518/ms2023-282>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypoxemia without dyspnea in COVID-19

Devid V. Fan, <https://orcid.org/0000-0002-7425-0091>, fan_d_v@staff.sechenov.ru

Galina V. Nekludova, <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>, nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

Zelimkhan G.-M. Berikhanov, <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>, berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Sergey N. Avdeev, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Dyspnea may not be a major symptom of the disease. There are many reports that some patients with COVID-19 did not complain of dyspnea. There is no consensus on the clinical significance of hypoxemia without dyspnea. Several studies suggest that patients with hypoxemia without dyspnea are not protected against the development of adverse COVID-19 outcomes. It is unclear whether hypoxemia with and without dyspnea are two distinct COVID-19 phenotypes or two phases of the disease. There is currently no consensus on the terminology of this condition, its definition, and its mechanisms of formation. It has not been established whether hypoxemia without dyspnea is associated with a favorable outcome of the disease or not. The question of the absence of respiratory response to hypoxia improves the prognosis in such patients remains unresolved. Analysis of currently available data on the mechanisms of hypoxemia development and related manifestations of dyspnea in SARS-CoV-2 virus infection. "Silent hypoxemia" can be observed both in the initial manifestations of respiratory failure and in progression of the disease. Clinical significance of "silent hypoxemia" is that the decrease in physiologic responses and the absence of dyspnea allow patients to feel normal, thus denying the severity of their condition and masking the true severity of the disease. In addition, in elderly patients and patients with diabetes mellitus, suppression of respiratory function in response to hypoxia and the development of "silent hypoxemia" with rapid decompensation should be expected. The attitude to patients with "asymptomatic carriage" of the virus should be reconsidered and comprehensive monitoring of such patients with mandatory pulse oximetry or arterial blood gas test composition should be carried out.

Keywords: hypoxia, respiratory failure, SARS-CoV-2, silent hypoxemia, gaseous composition of arterial blood

For citation: Fan DV, Nekludova GV, Berikkhanov ZG-M, Avdeev SN. Hypoxemia without dyspnea in COVID-19. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(20):172–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-282>.

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

ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) большинство исследований было посвящено вопросам быстрой диагностики и совершенствованию методов лечения этой инфекции. Было обнаружено, что заболевание, вызванное SARS-CoV-2, связано не только с поражением дыхательной системы. Для него характерен широкий спектр проявлений и осложнений, которые нередко сохраняются и после окончания госпитального периода [1–3]. В основе этих проявлений лежит значительное повышение уровня эндогенных биологически активных веществ (БАВ), продуцируемых в ответ на вызванное вирусом воспаление. Повышенная продукция этих БАВ вызывает изменения и различные нарушения в клетках тканей-мишеней [3, 4]. Эти нарушения выходят за пределы защитных возможностей врожденного иммунитета, и развивается системный ответ организма [3]. При этом существенно повышается уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами, иммунными клетками и сосудистой сетью [4]. Развивающийся цитокиновый шторм стимулирует ряд биохимических реакций, вызывая повреждение легочной ткани [5], что сопровождается выработкой ряда маркеров тканевого повреждения [6, 7].

Со стороны органов дыхания основными проявлениями заболевания являются: пневмония, поражение сосудов легких, в т. ч. тромбоэмболия легочной артерии, острая дыхательная недостаточность [5–11]. Комплекс развивающихся морфофункциональных нарушений приводит к изменению газового состава артериальной крови, отражением чего может являться одышка.

Одышка является комплексным состоянием, в формирование которого вовлечены различные периферические и центральные механизмы. Предполагается, что спектр и тяжесть клинических проявлений одышки зависят от стадии заболевания, выраженности респираторных хеморефлексов, индивидуальной чувствительности пациента к гипоксии, а также могут быть обусловлены пока неустановленными на сегодняшний день наследственными факторами. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что особенностью гипоксемии, развивающейся на фоне повреждения легких в результате новой коронавирусной инфекции, является отсутствие в ряде случаев одышки, причем частота таких случаев в различных исследованиях варьирует в достаточно широком диапазоне.

На сегодняшний день нет единого мнения о клинической значимости гипоксемии без одышки. Однако ряд исследований указывают на то, что пациенты

с гипоксемией без одышки, так же как и больные с гипоксемией и одышкой, не защищены от развития неблагоприятного исхода COVID-19, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии, интубацию и смерть. Неясно, является ли гипоксемия с одышкой и без одышки двумя отдельными фенотипами COVID-19 или двумя фазами болезни.

Поэтому неудивительно, что данный вопрос активно обсуждается в литературе, посвященной новой коронавирусной инфекции. К сожалению, на данный момент нет единого мнения по терминологии данного состояния, его определению и механизмам формирования.

Таким образом, актуальным является обобщение знаний, посвященных особенностям одышки при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), выработке консенсуса и определения приоритетных направлений дальнейших исследований фенотипов гипоксемии.

Цель настоящей работы – анализ представленных на сегодня литературных данных о механизмах развития гипоксемии и связанных с ними проявлениях одышки при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ, ВЫЗВАННОМ ВИРУСОМ SARS-COV-2

Поскольку в основе механизмов развития гипоксемии лежат структурные изменения легких, вызванные SARS-CoV-2, то целесообразно начать рассмотрение данного вопроса с анализа механизмов поражения легких.

При воздействии на легочную паренхиму вируса SARS-CoV-2 запускается механизм реакции на повреждение – диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) [12]. ДАП характеризуется двухфазностью. Первая фаза – отечная, или экссудативная, протекает в первые 7 сут. и представляет собой типичное асептическое воспаление в месте повреждения. Повреждение альвеолярного эпителия приводит к апоптозу альвеолярных клеток типа I (АТI) и дегенерации альвеолярных клеток II (АТI и АТII – клетки, образующие монослой альвеолярного эпителия) [13]. Стоит напомнить, что в нормальных условиях клетки АТII секретируют сурфактант, покрывающий эпителиальную выстилку. Оба типа клеток тесно взаимосвязаны между собой, контролируя перенос ионов и жидкости через эпителий [14]. Клетки эндотелия капилляров связаны межклеточными связями и контролируют поступление клеток воспаления и жидкости в интерстициальное пространство [15]. При воздействии SARS-CoV-2 на паренхиму легких нарушается целостность альвеолярно-капиллярного барьера, постепенно нарастает интерстициальный отек, альвеолы начинают заполняться

обогащенной белками, в особенности фибрином, жидкостью. С течением времени начинают формироваться гиалиновые мембраны [14] – главный патогномичный маркер ДАП. Они представляют собой плотные структуры, состоящие из некротизированных клеток, разрушенного сурфактанта и различных плазменных протеинов, в т. ч. фибрина, выстилающих стенки поврежденных альвеол и препятствующих газообмену [12].

Патогенез ДАП при инфицировании SARS-CoV-2 в первую очередь связан с воздействием вируса на сосуды [16]. Васкулопатия при COVID-19 обусловлена эндотелиальной активацией, массивным повреждением эндотелия сосудов и последующим аномальным васкулогенезом [17].

Эндотелиальная активация – провоспалительное и прокоагулянтное состояние, при котором происходит массивный выброс ингибиторов противовоспалительных цитокинов и фибринолитических факторов, значительно увеличивается проницаемость стенки сосудов и создаются условия для микротромбозов [17]. У пациентов, умерших от COVID-19, сосудистые повреждения в виде распространенного капиллярита и микротромбозов при ДАП подтверждены результатами ряда патоморфологических исследований [14, 16].

Другой особенностью воздействия вируса SARS-CoV-2 на легкие, способствующей развитию ДАП, является массивная неконтролируемая активация иммунной системы у части пациентов. Это приводит к дисрегуляции синтеза цитокинов и избыточному их высвобождению (развитию цитокинового шторма), формированию гипервоспалительного ответа и полиорганной недостаточности [18]. Персистирующий избыточный воспалительный ответ обуславливает развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). На гистологическом уровне он характеризуется дальнейшим повреждением легочной ткани, эндотелия и микроциркуляторного русла за счет скопления токсичных продуктов клеточного распада, местной цитотоксической активности цитокинов, патологической иммунной реакции [16, 18]. Тяжелый ОРДС проявляется распространенным повреждением легочной ткани, фокусами внутриальвеолярных геморрагий, некроза и скопления некротического детрита в бронхиолах и альвеолах.

Если не происходит развития гипервоспалительного ответа и тяжелого ОРДС, то примерно с восьмых суток начинается организуемая, или пролиферативная, фаза ДАП. Отмечается гиперплазия альвеолоцитов II типа, миграция в поврежденные альвеолы фибробластов, моноцитов и макрофагов. Течение этой фазы зависит от объема и тяжести повреждения легочной паренхимы. Обратимость повреждения зависит от целостности альвеолярно-капиллярного барьера. При вовлечении в патологический процесс всех его компонентов наблюдается развитие организуемой пневмонии (внутриальвеолярного фиброза, окруженного гиперплазированными альвеолоцитами II типа, прорастающего в межальвеолярные перегородки и значительно деформирующего легочную архитектуру). В других случаях возможно полное восстановление легочной ткани или формирование остаточных негрубых участков фиброза [13, 19, 20].

Необходимо отметить, что в реальных условиях отсутствует четкое временное разграничение фаз ДАП. Можно говорить лишь о преобладании того или иного патологического процесса в определенный временной промежуток.

Данные, полученные на основании результатов транскриптомного анализа, в частности изучения коэкспрессии в 130 000 транскриптах клеток легких человека, показали, что в патогенезе изменений при COVID-19 непосредственно участвуют три системы: каликреин-кининовая, ренин-ангиотензиновая и система гемостаза [11]. В физиологических условиях в регуляции функционирования этих систем участвует ангиотензинпревращающий фермент 2 человека (hACE2-R). При поражении легких SARS-CoV-2 у тяжелобольных пациентов развивается летальная триада: дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность и коагулопатия. Избыточная экспрессия hACE2-R во время инфекции способствует нарушению регуляции этих систем, вызывая острый воспалительный отек легких (кинин-каликреиновая система), сердечно-сосудистые нарушения (ренин-ангиотензиновая система) и тромбоэмболические осложнения (система свертывания крови) [11].

Сложные патоморфологические изменения, вызванные SARS-CoV-2, приводят к изменению газового состава артериальной крови и, как следствие, к одному из важных проявлений болезни – одышке.

ГИПОКСЕМИЯ И ОДЫШКА

Развитие гипоксемии при COVID-19 объясняется следующими физиологическими принципами газообмена. В первую очередь артериальная гипоксемия при инфекции SARS-CoV-2 вызвана несоответствием вентиляции перфузии. Описанный выше спектр патофизиологических нарушений (интерстициальный и альвеолярный отек, потеря сурфактанта, повышение отрицательного инспираторного внутригрудного давления при увеличении дыхательного объема и т. д.) приводит к альвеолярному коллапсу, при этом сохраняется кровоток в легочных капиллярах в невентилируемых альвеолах. Высокий уровень кровотока в легочных капиллярах в неаэрируемых альвеолах легких, по-видимому, объясняется относительной недостаточностью механизма гипоксической легочной вазоконстрикции при инфекции SARS-CoV-2. Данный феномен был продемонстрирован с помощью двухэнергетической КТ [15]. Таким образом, значительная часть сердечного выброса перфузирует неаэрированную легочную ткань, что приводит к внутрилегочному шунтированию [21]. Эти нарушения являются причиной значительного увеличения альвеолярно-артериального градиента по парциальному давлению кислорода (P(A-a)O₂), которое не может быть полностью скорректировано повышением концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Уникальность физиологии шунта заключается в том, что усиленная вентиляция снижает содержание углекислого газа в большей степени, чем увеличивает оксигенацию, и, таким образом, «смягчает» ощущение одышки.

Различные проявления ангиопатии, гиперкоагуляция, вентиляция мертвого пространства приводят к усугублению вентиляционно-перфузионного дисбаланса. То есть внутрилегочный шунт и несоответствие вентиляции/перфузии являются основными нарушениями газообмена, вызывающими гипоксемию при COVID-19, как и при других вирусных пневмониях, бактериальных пневмониях и ОРДС, однако при инфекции SARS-CoV-2 повреждение эндотелия и образование микро- и макроэмболов более выражено.

Дополнительным механизмом повышения градиента $P(A-a)O_2$ при COVID-19 может являться ограничение диффузии [22], особенно это актуально, учитывая повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны и отсутствие или снижение гипоксической вазоконстрикции, однако надо отметить, что этот механизм не оказывает существенного влияния на гипоксемию при ОРДС.

Общепризнанным и клинически доказанным является тот факт, что гипоксемия, тахипноэ/гиперпноэ являются предикторами клинического ухудшения и смертности [23, 24]. Поэтому важно своевременно выявлять гипоксемию или ее «клинические маски», например одышку.

Одышка, определяемая как субъективное ощущение дискомфорта при дыхании, представляет собой определенный комплекс ощущений различной интенсивности, испытываемых пациентом. Эти ощущения необходимо отличать от объективных признаков дыхательной недостаточности, таких как тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Наиболее заметным субъективным проявлением тяжелой одышки является ощущение нехватки воздуха [15]. Установлено, что восприятие двигательного сигнала дыхательными мышцами также может восприниматься как одышка. Это ощущение сопровождается выраженным дискомфортом и возникает в тех случаях, когда активность и глубина дыхания (воспринимаемая рецепторами растяжения) не обеспечивают потребностей организма в потреблении кислорода и выделении углекислого газа. Область мозга, контролирующая дыхание, посылает эфферентный сигнал, копия которого поступает в сенсорную кору. Такой гипотетический обмен между центрами моторной и сенсорной коры с передачей сигнала из ствола в кору головного мозга называется «сопутствующим разрядом» [15].

В обзоре M. Polkey et al. [25] одышка у пациентов была рассмотрена в составе симптомокомплекса с точки зрения постковидного синдрома. У 30% пациентов присутствует одышка, при этом первопричина развития одышки остается неясной. Поэтому целью работы B. Regmi et al. [26] было оценить мышечную силу диафрагмы у пациентов после COVID-19 и взаимосвязь с необъяснимой одышкой при физической нагрузке. Авторы пришли к выводу, что слабость дыхательных мышц коррелирует со стойкой одышкой у пациентов после COVID-19. Аналогичные результаты приведены в исследовании J. Spiesshoefer et al. [27]. Авторы также определяли взаимосвязь функциональной активности диафрагмы и появления одышки при физической нагрузке после развития ОРДС. Это первая работа, где показано наличие дисфункции диафрагмы у пациентов с ОРДС после

COVID-19. Кроме того, выявлена дисфункция диафрагмы и ее прямая корреляция с одышкой при физической нагрузке через 1 год после ОРДС, вызванного COVID-19. Патология диафрагмы была выявлена при изучении патоморфологических препаратов умерших в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов [28]. Как известно, дисфункция диафрагмы – одно из проявлений при респираторных заболеваниях. Однако именно при COVID-19 у пациентов, которым не проводилась ИВЛ, наблюдается истончение диафрагмы [29]. Слабость дыхательных мышц также может возникать в результате дисфункции нервов, а неврит диафрагмального нерва является осложнением COVID-19 [30].

Таким образом, прослеживается четкая корреляция дисфункции диафрагмы с одышкой у пациентов после COVID-19, что требует дальнейших рандомизированных исследований в этом направлении.

Несмотря на обширное повреждение легких и гипоксемию, которые наблюдаются у части пациентов с COVID-19, одышка может не являться одним из основных симптомов заболевания. Имеется множество сообщений о том, что часть больных с гипоксемией на фоне повреждений легких при COVID-19 не предъявляли жалобы на одышку.

Нет единого мнения о том, как называть данное состояние. В литературе можно встретить такие термины, как «тихая», «апатичная», «счастливая» или «немая» гипоксия или гипоксемия, чтобы описать отсутствие у пациентов с признаками респираторного дистресса жалоб или ощущений, связанных с гипоксией [31–33]. По мнению ряда авторов, наиболее уместным представляется использование термина *silent hypoxaemia* («немая гипоксемия») [33]. Мы также считаем, что данный термин лучше других подходит для описания данного состояния.

Данные о распространенности «немой гипоксемии» при COVID-19 весьма разнородны. В литературе можно встретить указания на частоту данного феномена от 3 до 57% и более. Это объясняется тем, что нет единого определения «немой гипоксемии», используются разные пороговые значения SpO_2 , одни исследования, в которых уровень гипоксемии определялся с помощью PaO_2 , немногочисленны, а другие имеют разный дизайн.

Гипоксемия сама по себе обычно не сопровождается одышкой, особенно если величина парциального напряжения углекислого газа (PCO_2) остается в пределах нормальных или близких к таковым значений. Как правило, для того чтобы одышка развивалась при гипоксемии любой степени, необходим вторичный стимул, например активация легочных афферентных нейронов и/или хеморецепторов CO_2 [34, 35].

Гипотеза «сопутствующего разряда» предполагает нарушение связи между контролем дыхания и респираторными ощущениями, когда из-за биомеханических нарушений в грудной клетке или в легких на эфферентный сигнал не возникает ожидаемого ответа [36].

Вторичные регуляторные факторы, в частности цитокины, могут независимо индуцировать либо подавлять одышку в зависимости от особенностей

взаимодействия конкретного цитокина с различными клетками-мишенями [37].

У пациентов с когнитивными нарушениями могут отсутствовать субъективные проявления гипоксемии [38, 39]. Спутанность сознания, которая нередко наблюдается при COVID-19, и тяжелая гипоксия головного мозга также могут блокировать ощущение одышки.

Помимо этого, при COVID-19 не исключена роль нарушений респираторного контроля и/или механизмов дыхательной чувствительности. В качестве возможного дополнительного механизма рассматривается прямое проникновение вируса в дыхательные центры центральной нервной системы (ЦНС) [40, 41]. Однако до настоящего времени не определены конкретные области, которые поражает вирус [42–45]. Значительный интерес представляют результаты анатомических исследований по определению степени поражения вирусом ключевых областей, контролирующих дыхание и респираторную чувствительность (сенсорные рецепторы блуждающего нерва, периферические хеморецепторы и нейроны ствола мозга, важные для формирования ритма и паттерна дыхания) [41, 44]. В частности, установлено, что родственные коронавирусы – SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-related COronaVirus) – поражают дыхательные нейроны ствола головного мозга, причиной смерти таких пациентов становится дыхательная недостаточность [45].

Нейроинвазивная гипотеза отсутствия одышки при гипоксемии подтверждается достаточно частым сочетанием «немой гипоксемии» с наличием головной боли у больных COVID-19. Показано, что ствол мозга [46, 47], особенно ядро одиночного пути (nucleus tractus solitarius), участвует в патогенезе обоих патологических процессов. Этот центр играет роль в модуляции боли за счет активации тригемино-васкулярной системы [46] и участвует в контроле афферентных вегетативных сигналов, идущих от каротидного тела, блуждающего и языко-глоточного нервов, вызывая уменьшение ощущения одышки [32].

Инфекционное поражение периферических хеморецепторов каротидных телец также может приводить к нарушению хеморефлекторного ответа на гипоксию, что в свою очередь усугубляет развитие выраженной гипоксемии. Однако на сегодняшний день однозначно не установлено, экспрессируются ли в каротидных тельцах белки, которые требуются для проникновения SARS-CoV-2 в клетку: ангиотензин-

превращающий фермент 2 (hACE2-R), трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2), сериновая протеаза, которая расщепляет вирусный белок S [40]. В некоторых работах экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 в каротидных тельцах была подтверждена с помощью иммуноблотинга [42].

О поражении вирусом ЦНС и периферической нервной системы также свидетельствует вызванная COVID-19 потеря обоняния (*рис.*) [48–50].

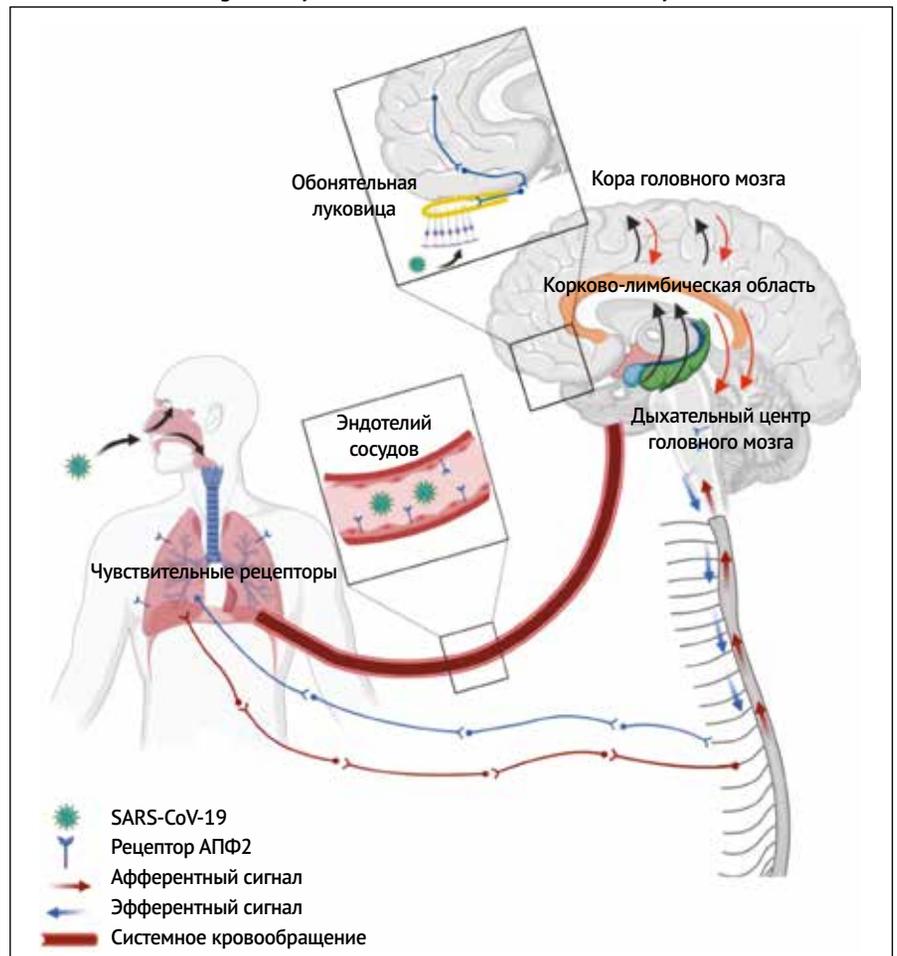
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ «НЕМОЙ ГИПОКСЕМИИ» ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Наличие гипоксемии без одышки у некоторых пациентов с COVID-19 требует решения вопроса о том, является ли отсутствие одышки «парадоксальным» наблюдением либо же логичным следствием сочетания изменений газового состава крови, параметров вентиляции или индивидуальных особенностей [34, 35].

У некоторых пациентов по мере прогрессирования патологических изменений, вызванных инфекцией SARS-CoV-2, «немая гипоксемия» трансформируется в гипоксемию с одышкой. При сохранении гипоксемии в течение

● **Рисунок.** Структура нейробиологической модели пути проникновения SARS-CoV-2 через системный кровоток и обонятельную луковицу в мозг

● **Figure.** The structure of the neurobiological model of the path of penetration of SARS-CoV-2 through the systemic circulation and the olfactory bulb to the brain



нескольких часов должна происходить активация дыхательного центра («дыхательная акклиматизация») за счет повышения хемочувствительности каротидных телец и более активной реакции со стороны ЦНС на входящую сенсорную информацию. Активация ЦНС должна сопровождаться увеличением дыхательной активности и учащением импульсов от каротидных хеморецепторов на повышение уровня CO_2 [51]. Прогрессирование воспаления в легочной ткани, повышение давления в легочных сосудах и интерстиции, стимуляция легочных рецепторов нервных волокон группы C, снижение эластичности легочной ткани усиливают дыхательный ответ с развитием тахипноэ. По-видимому, конкретная последовательность событий при прогрессировании патологического процесса может различаться у разных пациентов, что является одной из причин значительной вариабельности клинических проявлений и характера течения заболевания. Учитывая индивидуальную вариабельность тяжести течения COVID-19, можно предположить, что различия в реакции на вирус и существование разных вариантов течения заболевания могут объясняться и генетическими факторами. Поэтому будущие исследования могут касаться вопроса генетических особенностей хемочувствительности и реакции на вирус.

Патофизиологический анализ возможных нарушений газового состава крови [34] свидетельствует о том, что «немая гипоксемия» – это обычное явление при низком парциальном напряжении кислорода в артериальной крови (PaO_2) в отсутствие повышения парциального напряжения углекислого газа (PaCO_2). Действительно, в исследовании M. Busana et al. у пациентов с COVID-19 уровни PaCO_2 были одинаковыми у больных с одышкой и «немой гипоксемией», несмотря на то, что частота дыхания была значительно ниже у пациентов без одышки [52].

Явление «немой гипоксемии» встречается в авиационной медицине, а также у лиц, занимающихся дайвингом, у которых после длительной задержки дыхания регистрируется выраженное снижение PaO_2 при близких к нормальным значениям PaCO_2 за счет предварительной гипервентиляции [53]. Экстраполяция этих данных в определенной степени позволяет объяснить отсутствие жалоб или каких-либо субъективных ощущений у некоторых пациентов с COVID-19 даже при глубокой гипоксемии.

Предметом отдельного внимания специалистов является прямое влияние гипоксемии на ключевые структуры нервной системы, участвующие в реализации дыхательной чувствительности. Низкий уровень PO_2 в мозговом кровотоке и низкий уровень кислорода в тканях мозга может дополнительно приводить к снижению активности и/или повреждению нейронов, снижению когнитивной функции, разобщению дыхательной активности и дыхательной чувствительности. Поэтому крайне важным представляется оценка дыхательного ответа на выраженность патологических изменений, на изменения газового состава артериальной крови.

Помимо дыхательного ответа следует оценивать компенсаторные физиологические реакции сердечно-

сосудистой системы в ответ на гипоксию. Неадекватно низкая частота дыхания и отсутствие тахикардии предполагают возможность изменений чувствительности к хеморефлексу у пациентов с «немой гипоксией» [31–33].

Таким образом, «немая гипоксемия» имеет гетерогенную значимость при COVID-19, т. е. может наблюдаться как при начальных проявлениях дыхательной недостаточности, так и при выраженом прогрессировании заболевания. Важно отметить, что клиническая значимость «немой гипоксемии» состоит в том, что снижение физиологических реакций и отсутствие ощущения одышки позволяет пациентам чувствовать себя нормально, не предъявляя жалоб, таким образом, маскируя истинную тяжесть течения болезни и отрицая тяжесть своего состояния.

Возможно, комплексный анализ газового состава артериальной крови, реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем в ответ на выраженность патологического процесса позволит оценить важность этого феномена в каждом конкретном случае и принять соответствующее клиническое решение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание феномена «немой гипоксемии» должно базироваться на фундаментальных положениях физиологии дыхания, в т. ч. представлений о принципах газообмена, сенсорной обратной связи, центральной нервной регуляции дыхания и респираторной чувствительности. Кроме того, важно учитывать индивидуальную вариабельность ощущения одышки для обеспечения максимально персонализированного подхода к лечению.

До настоящего времени не установлено, ассоциирована ли «немая гипоксемия» с благоприятным исходом заболевания. Остается нерешенным вопрос о том, улучшает ли отсутствие дыхательной реакции прогноз заболевания у таких пациентов, поскольку чрезмерная дыхательная реакция может способствовать дополнительному повреждению легочной ткани. С другой стороны, гипоксемия является независимым фактором увеличения смертности при COVID-19. Кроме того, у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом, которые составляют значительную часть больных с тяжелым течением COVID-19, следует ожидать угнетение дыхательного центра в ответ на гипоксию и развитие «немой гипоксемии» с быстрой декомпенсацией. Поэтому, учитывая все вышесказанное, актуальным является своевременное выявление данного феномена. Следует пересмотреть свое отношение к пациентам с «бессимптомным носительством» вируса и проводить комплексное наблюдение за такими больными с обязательным проведением пульсоксиметрии или определением газового состава артериальной крови [54, 55]. Учитывая общность патологических процессов, это может быть актуальным при ведении больных с различными вирусными поражениями легких.



Поступила / Received 08.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2023
Принята в печать / Accepted 24.08.2023

- Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2190–2199. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1825914>.
- Vitiello A, Ferrara F. Pharmacological agents to therapeutic treatment of cardiac injury caused by COVID-19. *Life Sci.* 2020;262:118510. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118510>.
- Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>.
- Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021;13(4):700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>.
- Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, Dünser MW, Motz R, Langer R. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovasc Pathol.* 2020;49:107263. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107263>.
- Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfefferman MB et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2060–2072. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.070>.
- Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2020;10:124. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00741-0>.
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;75(11):1009–1016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>.
- Korkmaz B, Lesner A, Marchand-Adam S, Moss C, Jenne DE. Lung Protection by Cathepsin C Inhibition: A New Hope for COVID-19 and ARDS? *J Med Chem.* 2020;63(22):13258–13265. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00776>.
- Cobos-Siles M, Cubero-Morais P, Arroyo-Jiménez I, Rey-Hernández M, Hernández-Gómez L, Vargas-Parra DJ et al. Cause-specific death in hospitalized individuals infected with SARS-CoV-2: more than just acute respiratory failure or thromboembolic events. *Intern Emerg Med.* 2020;15(8):1533–1544. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02485-y>.
- Sidarta-Oliveira D, Jara CP, Ferruzzi AI, Skaf MS, Velander WH, Araujo EP et al. SARS-CoV-2 receptor is co-expressed with elements of the kinin-kallikrein, renin-angiotensin and coagulation systems in alveolar cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):19522. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76488-2>.
- Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics.* 2013;33(7):1951–1975. <https://doi.org/10.1148/rg.337130057>.
- Al-Khawaga S, Abdelalim EM. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for COVID-19 patients. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):437. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01963-6>.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8(8):959–970. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>.
- Dupont A, Rauch A, Staessens S, Moussa M, Rosa M, Corseaux D et al. Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(5):1760–1773. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315595>.
- Ruhl L, Pink I, Kühne JF, Beushausen K, Keil J, Christoph S et al. Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):418. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00819-6>.
- Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059–1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>.
- Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPPI. *Respirology.* 2016;21(4):600–614. <https://doi.org/10.1111/resp.12693>.
- Obadina ET, Torrealba JM, Kanne JP. Acute pulmonary injury: high-resolution CT and histopathological spectrum. *Br J Radiol.* 2013;86(1027):20120614. <https://doi.org/10.1259/bjr.20120614>.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099–1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
- Hopkins SR. Exercise induced arterial hypoxemia: the role of ventilation-perfusion inequality and pulmonary diffusion limitation. *Adv Exp Med Biol.* 2006;588:17–30. https://doi.org/10.1007/978-0-387-34817-9_3.
- Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1138–1147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>.
- Woyke S, Rauch S, Ströhle M, Gatterer H. Modulation of Hb-O₂ affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. *Clin Nutr.* 2021;40(1):38–39. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.036>.
- Polkey MI. Diaphragm Dysfunction as a Contributor to Breathlessness after COVID-19 Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):964–965. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0105ED>.
- Regmi B, Friedrich J, Jörn B, Senol M, Giannoni A, Boentert M et al. Diaphragm Muscle Weakness Might Explain Exertional Dyspnea 15 Months after Hospitalization for COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):1012–1021. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1243OC>.
- Spieshoefer J, Friedrich J, Regmi B, Geppert J, Jörn B, Kersten A et al. Diaphragm dysfunction as a potential determinant of dyspnea on exertion in patients 1 year after COVID-19-related ARDS. *Respir Res.* 2022;23(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02100-y>.
- Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA et al. Diaphragm Pathology in Critically Ill Patients With COVID-19 and Postmortem Findings From 3 Medical Centers. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):122–124. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6278>.
- Hadda V, Raja A, Suri TM, Khan MA, Mittal S, Madan K et al. Temporal evolution of diaphragm thickness and diaphragm excursion among subjects hospitalized with COVID-19: A prospective observational study. *Respir Med Res.* 2023;83:100960. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100960>.
- Law SM, Scott K, Alkarn A, Mahjoub A, Mallik AK, Roditi G et al. COVID-19 associated phrenic nerve mononeuritis: a case series. *Thorax.* 2022;77(8):834–838. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218257>.
- Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>.
- González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res.* 2020;30(4):331–333. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00715-z>.
- Tobin JM, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356–360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>.
- Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2003;94(1):141–154. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00594.2002>.
- Nakano T, Iwazaki M, Sasao G, Nagai A, Ebihara A, Iwamoto T et al. Hypobaric hypoxia is not a direct dyspnoegenic factor in healthy individuals at rest. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;218:28–31. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.07.009>.
- Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, Adams L, Brown R. 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir Physiol.* 1989;76(1):53–67. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(89\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0034-5687(89)90017-0).
- Galeas-Pena M, McLaughlin N, Pociask D. The role of the innate immune system on pulmonary infections. *Biol Chem.* 2019;400(4):443–456. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0304>.
- McMorris T, Hale BJ, Barwood M, Costello J, Corbett J. Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt. A):225–232. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.019>.
- Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care.* 2020;32(3):667–671. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
- Manganelli F, Vargas M, Iovino A, Iacovazzo C, Santoro L, Servillo G. Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19. *Neural Sci.* 2020;41(7):1663–1665. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04487-2>.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699–702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>.
- Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ

- Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712–722. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>.
46. Hsieh YH, Litvin DG, Zaylor AR, Nethery DE, Dick TE, Jacono FJ. Brainstem inflammation modulates the ventilatory pattern and its variability after acute lung injury in rodents. *J Physiol.* 2020;598(13):2791–2811. <https://doi.org/10.1113/JP279177>.
 47. Caronna E, Ballvé A, Llaurodó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1410–1421. <https://doi.org/10.1177/0333102420965157>.
 48. Harper RM, Kumar R, Macey PM, Harper RK, Ogren JA. Impaired neural structure and function contributing to autonomic symptoms in congenital central hypoventilation syndrome. *Front Neurosci.* 2015;9:415. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00415>.
 49. Esser RW, Stoeckel MC, Kirsten A, Watz H, Taube K, Lehmann K et al. Brain Activation during Perception and Anticipation of Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Physiol.* 2017;8:617. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00617>.
 50. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;198:106217. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106217>.
 51. Pamerter ME, Powell FL. Time Domains of the Hypoxic Ventilatory Response and Their Molecular Basis. *Compr Physiol.* 2016;6(3):1345–1385. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150026>.
 52. Busana M, Gasperetti A, Giosa L, Forleo GB, Schiavone M, Mitacchione G et al. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19. *Minerva Anestesiol.* 2021;87(3):325–333. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.21.15245-9>.
 53. Jounieaux V, Rodenstein DO, Mahjoub Y. On Happy Hypoxia and on Sadly Ignored “Acute Vascular Distress Syndrome” in Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(11):1598–1599. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2521LE>.
 54. Friedman J, Calderón-Villarreal A, Bojorquez I, Vera Hernández C, Schriger DL, Tovar Hirashima E. Excess Out-of-Hospital Mortality and Declining Oxygen Saturation: The Sentinel Role of Emergency Medical Services Data in the COVID-19 Crisis in Tijuana, Mexico. *Ann Emerg Med.* 2020;76(4):413–426. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.07.035>.
 55. Пальман АД, Андреев ДА, Сучкова СА. Немая гипоксемия у пациента с тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией. *Сеченовский вестник.* 2020;11(2):87–91. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>.
Palman AD, Andreev DA, Suchkova SA. Silent hypoxemia in a patient with severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(2):87–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Фан, Г.В. Неклюдова
 Написание текста – Д.В. Фан, Г.В. Неклюдова, З.Г.-М. Берикханов
 Сбор и обработка материала – Д.В. Фан, З.Г.-М. Берикханов
 Обзор литературы – Д.В. Фан, З.Г.-М. Берикханов
 Перевод на английский язык – З.Г.-М. Берикханов
 Анализ материала – Д.В. Фан, Г.В. Неклюдова, С.Н. Авдеев
 Редактирование – Д.В. Фан, З.Г.-М. Берикханов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.В. Неклюдова, С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Devid V. Fan, Galina V. Nekludova
 Text development – Devid V. Fan, Galina V. Nekludova, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov
 Literature review – Devid V. Fan, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov
 Translation into English – Zelimkhan G.-M. Berikkhanov
 Material analysis – Devid V. Fan, Galina V. Nekludova, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov, Sergey N. Avdeev
 Editing – Devid V. Fan, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov
 Approval of the final version of the article – Galina V. Nekludova, Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Фан Девид Викторович, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; fan_d_v@staff.sechenov.ru

Неклюдова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Devid V. Fan, Postgraduate Student of the Department of Pulmonology of Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; fan_d_v@staff.sechenov.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology of Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

Zelimkhan G.-M. Berikkhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2 of Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru

Sergey N. Avdeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology of Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Трудности диагностики осложнений COVID-19: описание клинического случая

Е.В. Лошкова^{1,2✉}, loshkova.ev@ssmu.ru, М.В. Ребриенко¹, И.В. Дорошенко¹, Т.С. Люлька¹, А.В. Будкин³, Ю.С. Рафикова¹, Е.И. Кондратьева^{2,4}, А.И. Хавкин^{2,5}, Н.Д. Одинаева², А.Л. Солнышко^{1,6}, Е.В. Голикова^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

³ Областной дом ребенка; 634050, Россия, Томск, ул. К. Маркса, д. 52

⁴ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

⁶ Детская городская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4

Резюме

Общеизвестно, что COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2 и характеризующийся острым респираторным синдромом с высокой заболеваемостью и смертностью, стремительно распространился по миру, приняв характер пандемии. Вирус поражает не только дыхательные пути, но и другие органы из-за механизмов цитокинового шторма, гипоксического повреждения, иммунного механизма и механизма с участием ангиотензин-превращающего фермента. Частота ассоциированного с COVID-19 церебрального венозного тромбоза (ЦВТ), с одной стороны, невелика и составляет менее 0,02%, однако, с другой стороны, этот показатель в 30–60 раз превышает частоту ЦВТ у лиц без COVID-19 (0,0003–0,0004% – у взрослых и 0,0007% – у детей). В отношении отдельно взятого пациента крайне важно, что сочетание ЦВТ и COVID-19 ассоциировано с более высоким уровнем смертности (45,5%), в отличие от ЦВТ (15%) и COVID-19 (5,6%) по отдельности. В представленном клиническом наблюдении и литературном обзоре авторы делают акцент на патофизиологических механизмах развития ассоциированного с COVID-19 ЦВТ для более глубокого и целостного представления о патологическом процессе, происходящем в организме, с целью формирования и совершенствования клинического мышления врачей-специалистов и приводят собственное клиническое наблюдение в качестве иллюстрации сложностей диагностики ассоциированного с COVID-19 ЦВТ. Авторы надеются, что настоящий обзор литературы с описанием клинического случая является ценным с точки зрения практикоприменимости как для клиницистов различных направлений, так и для научных сотрудников.

Ключевые слова: осложнения COVID-19, дифференциальная диагностика, церебральный тромбоз, патофизиологические механизмы тромбоза, головная боль, дети

Для цитирования: Лошкова ЕВ, Ребриенко МВ, Дорошенко ИВ, Люлька ТС, Будкин АВ, Рафикова ЮС, Кондратьева ЕИ, Хавкин АИ, Одинаева НД, Солнышко АЛ, Голикова ЕВ. Трудности диагностики осложнений COVID-19: описание клинического случая. *Медицинский совет*. 2023;17(20):180–188. <https://doi.org/10.21518/ms2023-323>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties in diagnosing complications of COVID-19: description of a clinical case

Elena V. Loshkova^{1,2✉}, loshkova.ev@ssmu.ru, Margarita V. Rebrienko¹, Ivan V. Doroshenko¹, Tatyana S. Lyulka¹, Aleksander V. Budkin³, Yulia S. Rafikova¹, Elena I. Kondratyeva^{2,4}, Anatoly I. Khavkin^{2,5}, Nuriniso D. Odinaeva², Andrey L. Solnyshko^{1,6}, Elena V. Golikova^{1,2}

¹ Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

³ Regional Children's Home; 52, K. Marks St., Tomsk, 634050, Russia

⁴ Medical Genetic Research Center named after Acad. N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

⁶ Children's City Hospital No. 1; 4, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

It is well known that COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus and characterized by an acute respiratory syndrome with a high morbidity and mortality had rapidly spread around the world, taking on the character of a pandemic. The virus affects not only the respiratory tract, but also other organs due to mechanisms of the cytokine storm mechanism, in addition, hypoxic damage, immune mechanism and the mechanism involving angiotensin-converting enzyme. The frequency of CVT associated with COVID-19 is less than 0.02%, on the one hand, is low, but on the other hand, this rate is 30–60 times higher than the frequency of CVT in persons without COVID-19 (0.0003–0.0004% in adults and 0.0007% in children). For an individual

patient, it is extremely important that the combination of CVT and COVID-19 is associated with a higher mortality rate (45.5%) in contrast to CVT (15%) and COVID-19 (5.6%) separately. In the presented literature review, the authors focus on the pathophysiological mechanisms of the development of COVID-19 associated cerebral thrombosis for a deeper and more holistic view of the pathological process occurring in the body in order to form and improve the clinical thinking of specialist doctors, and cite their own clinical observation as an illustration of the difficulties of diagnosing COVID-19 associated cerebral thrombosis. The authors believe that this review of the literature describing a clinical case is valuable from the point of view of practical applicability, both for clinicians of various fields and for researchers.

Keywords: complications of COVID-19, differential diagnosis, cerebral thrombosis, pathophysiological mechanisms of thrombosis, headache, children

For citation: Loshkova EV, Rebrienko MV, Doroshenko IV, Lyulka TS, Budkin AV, Rafikova YuS, Kondratyeva EI, Khavkin AI, Odinaeva ND, Solnyshko AL, Golikova EV. Difficulties in diagnosing complications of COVID-19: description of a clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):180–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-323>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2 и характеризующийся острым респираторным синдромом с высокой заболеваемостью и смертностью, был впервые обнаружен в Ухане (Китай) в декабре 2019 г. и стремительно распространился по миру, приняв характер пандемии [1, 2]. SARS-CoV-2 поражает не только дыхательные пути, но и другие органы из-за действия нескольких механизмов, один из основных – механизм цитокинового шторма; кроме того, имеют место гипоксическое повреждение, иммунный механизм и механизм с участием ангиотензин-превращающего фермента [1–4].

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, среди детей COVID-19 встречался менее чем у 2% [5]. Так, в Швейцарии заболеваемость детей до 10 лет составила 0,4%, 10–18 лет – 2,6%, в Испании – 0,8%, в Индии до 10 лет – 2,5% и 10–18 лет – 5%, в Китае – 5,9%, в США – 1,7% [5]. Исходя из данных Федерального детского реанимационно-консультативного центра РФ, коронавирусной инфекцией переболели около 50 000 детей – 6,6% (рис. 1) [6].

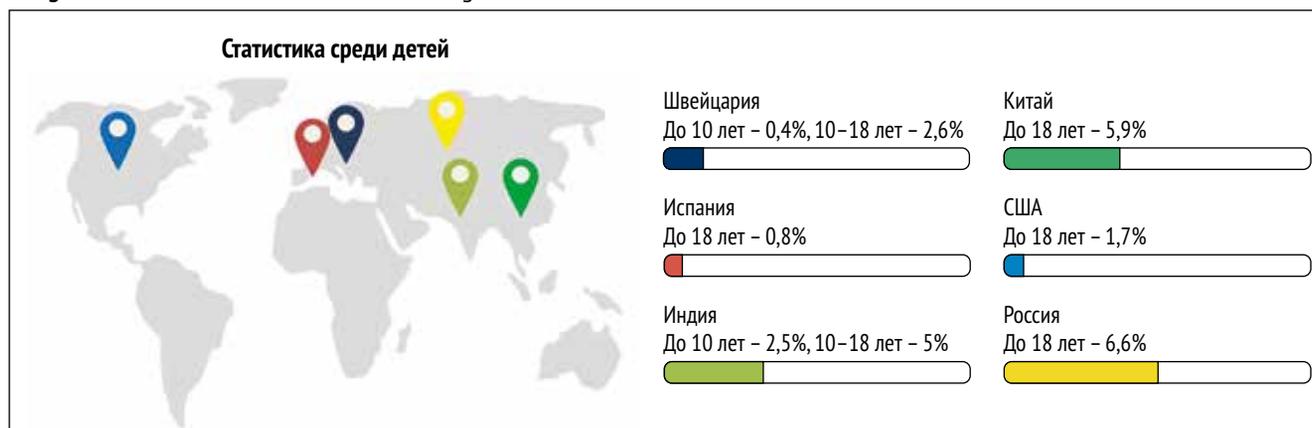
Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) – состояние, характеризующееся частичной или полной закупоркой кровотока в церебральной венозной системе. Ранняя диагностика и лечение могут помочь свести к минимуму долгосрочные последствия у детей [7, 8]. ЦВТ у детей

и новорожденных имеет многофакторную этиологию [9, 10]. Большое влияние на развитие данного состояния оказывают хронические заболевания, наблюдаемые более чем в 50% случаев [11, 12]. Чаще всего такая невыгодная коморбидность регистрируется у детей с нефротическим синдромом, который приводит к приобретенному протромботическому состоянию из-за потери антикоагулянтных белков с мочой, при заболеваниях печени, системной красной волчанке, злокачественных опухолях, травмах головы. Все перечисленные состояния характеризуются имеющейся гиперкоагуляцией [13].

Частота ЦВТ, ассоциированного с COVID-19, с одной стороны, невелика – менее 0,02%, однако, с другой стороны, этот показатель в 30–60 раз превышает частоту ЦВТ у лиц без COVID-19 (0,0003–0,0004% – у взрослых и 0,0007% – у детей). В отношении отдельно взятого пациента крайне важно, что сочетание ЦВТ и COVID-19 ассоциировано с более высоким уровнем смертности (45,5%), в отличие от ЦВТ (15%) и COVID-19 (5,6%) по отдельности [14].

Исследования показывают, что у 36–59% пациентов с ассоциированным с COVID-19 тромбозом развиваются офтальмологические и неврологические осложнения [15]. Так, самыми частыми патологическими состояниями органа зрения, связанными с COVID-19 у детей, являются неврит и отек диска зрительного нерва, нарушения зрения, связанные с синдромом задней обратимой

- **Рисунок 1.** Заболеваемость COVID-19 среди детей
- **Figure 1.** The incidence of COVID-19 among children



энцефалопатии, потеря зрения, нистагм и нарушения движения глаз [15–17]. В то же время вызванная коронавирусной инфекцией неврологическая симптоматика среди взрослых хорошо описана и задокументирована (энцефалопатия, судорожные приступы, нарушения сна, миелопатии, микрососудистый тромбоз) [18], аналогичная информация о неврологических проявлениях у детей и подростков (парез, дизартрия, афазия и т. д.) практически отсутствует.

В связи с этим авторы надеются, что приведенное клиническое наблюдение расширит представления о клиническом полиморфизме COVID-19 у детей, особенностях терапии с целью проведения дифференциального поиска, своевременной диагностики и выстраивания оптимальной траектории лечения и реабилитации в данной когорте пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 3 года, при обращении в детскую больницу предъявляла жалобы на выраженную головную боль, боль в ногах, слабость, светобоязнь, отсутствие аппетита. Из анамнеза известно, что заболела остро, заболевание началось с повышения температуры до 38,5 °С, боли в горле, участковым врачом-педиатром было назначено лечение, включающее как противовирусный, так и антибактериальный препарат: ибупрофен, кларитромицин, инозин пранобекс.

На 3-и сутки температура нормализовалась, сохранялся умеренно выраженный катаральный синдром в виде затруднения носового дыхания и гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, однако с 9-х суток заболевания на фоне регресса респираторных симптомов появились мышечные боли, головная боль, светобоязнь, слабость. Родители самостоятельно обратились в приемное отделение детской инфекционной больницы. Девочка была госпитализирована, с целью дифференциальной диагностики с менингитом была проведена люмбальная пункция. Патологических изменений ликвора не выявлено, после этого родители забрали ребенка из больницы под расписку.

В дальнейшем ребенок находился в домашних условиях, самочувствие постепенно ухудшалось, двигательная активность снижалась, была активна в пределах постели, и на 14-е сутки болезни у ребенка имела место троекратная рвота. После этого родители вновь обратились в дежурный стационар по месту жительства. Поскольку были положительными менингеальные симптомы, сохранялась выраженная головная боль, девочка не могла ходить, принимала пищу лежа, небольшими порциями и жаловалась на усиление головной боли при дневном свете, физической активности, врачом-инфекционистом был взят общий анализ крови (нормоцитоз) и выполнена люмбальная пункция (клеточный состав и биохимические показатели ликвора в пределах нормы). После проведения люмбальной пункции головная боль сохранялась, поэтому было решено провести магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастированием,

по результатам которой был верифицирован тромбоз верхнего сагиттального синуса, описаны косвенные признаки внутричерепной гипертензии, расширение базальных цистерн. Ребенок был переведен в неврологическое отделение с сохранением таких симптомов, как головная боль, светобоязнь, общая слабость, невозможность самостоятельно ходить.

Объективный статус при поступлении в неврологическое отделение: состояние средней степени тяжести, во время осмотра ребенок вялый, адинамичный, находится на руках у матери, самостоятельно не встает на ноги. Тургор тканей сохранен, мышечный тонус снижен. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности, без сыпи, наличие орбитального цианоза. Дыхание через нос свободное, отделяемого из носа нет. Зев спокоен, лимфоузлы единичные, безболезненные, подвижные, эластичные. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы отсутствуют, перкуторный звук легочный. Тоны сердца громкие, дыхательная аритмия, шумы отсутствуют. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Нижний край печени по краю реберной дуги, безболезненный, эластичный, селезенка не увеличена, стул со слов матери оформленный, мочеиспускание безболезненное.

Неврологический статус: сознание ясное, мимика и жестикуляция живые, активные, визуальный контакт не поддерживает, на вопросы не отвечает. Глазные щели $d = s$, зрачки $d = s$. Прямая и перекрестная реакция на свет сохранена с двух сторон, фотореакции $d = s$, страбизма нет. Движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция сохранена, нистагма нет. Слух сохранен. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Носогубные складки $d = s$, язык по средней линии. Рефлексы средней живости, сила рук не снижена. Рефлексы нижних конечностей: коленные $d = s$ высокие, с расширением рефлексогенной зоны ахилловы $d = s$, брюшные $d = s$. Патологические знаки отсутствуют. Мышечный тонус сохранен, движения конечностей в полном объеме. Симптомы натяжения отсутствуют. Напряжений мышц нет. Менингеальные знаки отсутствуют.

Пациентка осмотрена окулистом, выявлены начальные признаки застойных дисков зрительных нервов обоих глаз.

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных обследований был сформулирован основной диагноз: тромбоз верхнего сагиттального церебрального синуса, ассоциированный с COVID-19; рефлекторный нижний парапарез; внутричерепная гипертензия. Осложнение: отек дисков зрительных нервов. Назначена терапия: надропарин кальция с переходом на дабигатран этексилат, эзомеразол, фолиевая кислота, пробиотик лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (табл. 1).

В связи с проведением дифференциальной диагностики причин тромбоза определен уровень гомоцистеина, который составил 12,02 мкмоль/л (2,76–6,62). Пациентке был определен уровень антител (АТ) к COVID-19 (АТ к COVID-19 IgG – положительно, 1101 ЕД ВАУ/мл; АТ к COVID-19 IgM – отрицательно), что свидетельствовало о перенесенной коронавирусной инфекции.

- **Таблица 1.** Терапия, которую получала пациентка на этапе стационара
- **Table 1.** Therapy the patient received during hospitalization

Причина назначения	Лечение	1-й день	2-й день	3-й день	7-й день	10-й день	12-й день	14-й день
Тромбоцитопения	Дексаметазон							
Антикоагулянтная терапия	Надропарин кальция				Снижение кратности до 1 раза в день			
Перевод на длительный прием фраксипарина в таблетках	Дабигатрана этексилат, перевод согласно инструкции							
Профилактика язвы желудка, связанной с длительным приемом препаратов	Эзомепразол							
В связи с отказом пациента от питья и необходимостью регидратации	Внутривенно капельно: стерофундин + зуфиллин							
Назначение офтальмолога в рамках терапии застойных дисков зрительных нервов обоих глаз / внутричерепной гипертензией	Диакارب, аспаркам							

В ходе терапии у пациентки были выявлены отклонения в следующих лабораторных и инструментальных методах исследований: анемия 1-й степени и снижение уровня тромбоцитов до 66 000, после отмены надропарина кальция на сутки и дальнейшего снижения дозы на 50% уровень тромбоцитов нормализовался, а терапия надропарином кальция была продолжена. По результатам коагулограммы в процессе терапии регистрировалось снижение уровня фибриногена, остальные показатели были в пределах нормы.

Ребенок выписан спустя 2 нед. с положительной динамикой под наблюдение участкового педиатра, гематолога, невролога, гастроэнтеролога по месту жительства. Были купированы клинические проявления внутричерепной гипертензии, нарушений в неврологическом статусе не наблюдалось, подкожное введение надропарина кальция было заменено на пероральный прием дабигатрана этексилата. Необходимо отметить, что назначение дабигатрана проведено в соответствии с показаниями off label, родителями пациентки было подписано добровольное информированное согласие на использование лекарственного препарата и проведена врачебная комиссия (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

У детей COVID-19, ассоциированный с ЦВТ, считается тяжелым состоянием, требующим большого внимания из-за неспецифичности клинических проявлений [19, 20]. Сравнивая полученные результаты анализа клинических проявлений ассоциированного с COVID-19 ЦВТ [21, 22], необходимо обратить внимание клиницистов, что такие симптомы, как прогрессирующая головная боль, отек (застойные явления) диска зрительного нерва, вялость и спутанность сознания, имевшие место в представленном клиническом наблюдении, наблюдались и описаны у других пациентов в доступных по данной теме публикациях [15].

Отек диска зрительного нерва является следствием внутричерепной гипертензии и может вызывать диплопию и потерю зрения. Диплопия, вторичная

по отношению к параличу 6-го черепно-мозгового нерва, прогрессирующая потеря зрения или острый фокальный дефицит, а также судороги являются у детей частым проявлением ассоциированного с COVID-19 ЦВТ [17, 23], наличие отека диска зрительного нерва имело место у данной пациентки.

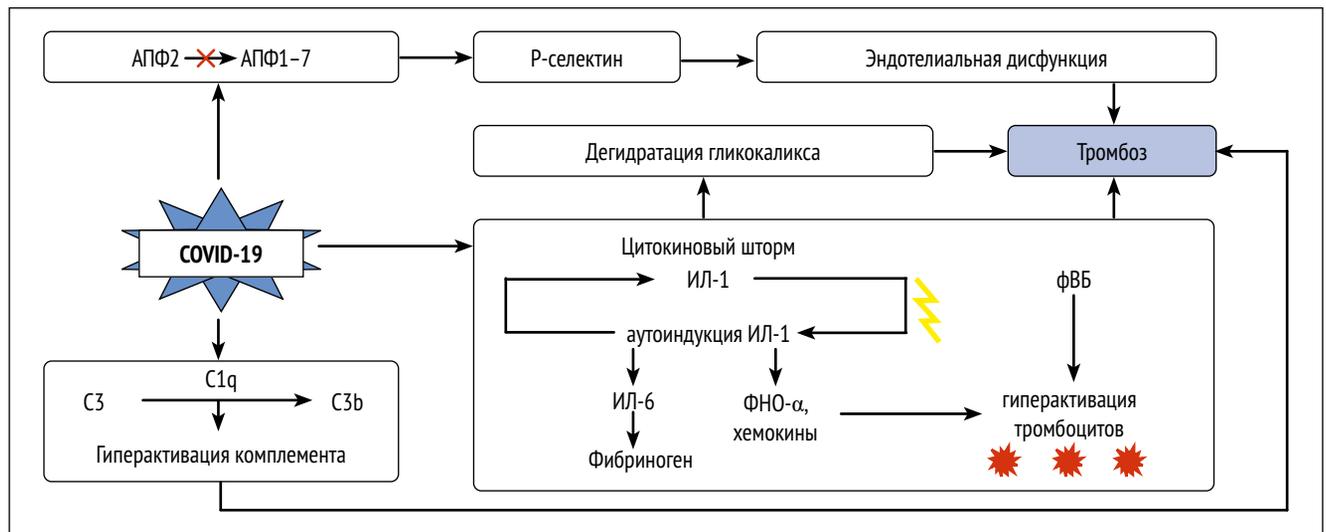
Головная боль обычно является первым симптомом в начале ЦВТ, согласно наблюдениям коллег [2, 24], что также было отмечено при опросе пациентки. Локализация головной боли не информативна, поскольку не коррелирует с местом тромбоза [25]. Было доказано, что очаговые неврологические нарушения, такие как парез, дизартрия и афазия, обусловлены локализованным повреждением в коре головного мозга [14, 26].

Изменения психического статуса, такие как амнезия, мутизм, спутанность сознания или бред, наблюдаются у пациентов с тромбозом глубокой системы, особенно у пациентов с обширными венозными инфарктами или двусторонним отеком базальных ганглиев и таламуса [26, 27]. В наиболее тяжелых случаях может наблюдаться быстрое неврологическое ухудшение, приводящее к коме и смерти [1]. У девочки наблюдался выраженный негативизм, плаксивость, сонливость на высоте внутричерепной гипертензии.

Результаты эпидемиологических исследований в педиатрической практике демонстрируют, что частота ЦВТ на фоне инфекционного процесса увеличивается до 40% [28]. Все вышесказанное указывает на важность понимания патогенеза развития ассоциированного с COVID-19 тромбоза для более точной и быстрой верификации и лечения данного состояния.

Было замечено, что цитокиновый шторм, описанный у пациентов с COVID-19 (рис. 2), является основным патофизиологическим связующим звеном между воспалением и тромбозом [3, 29]. Многочисленные молекулярные пути, которые активизируются при цитокиновом шторме, нарушают регуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует повреждению эндотелия в результате окислительного стресса [29, 30]. Повышенное количество активных форм кислорода, вырабатываемых ангиотензин-превращающим фактором типа 2

● **Рисунок 2.** Механизмы развития цитокинового шторма и активации других молекулярных путей, приводящие к тромбозу
 ● **Figure 2.** Mechanisms of cytokine storm development and activation of other molecular pathways leading to thrombosis



АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ФВБ – фактор фон Виллебранда.

и обладающим высоким сродством с COVID-19, оказывает патологическое воздействие на эндотелий. В частности, эндотелиальная дисфункция приводит к разрушению сосудистого барьера, что приводит к инфильтрации иммунными клетками стенки сосудов, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, а впоследствии – к тромбозу [3, 31]. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция связана с эндотелиальной экспрессией многих протромботических молекул и рецепторов, включая Р-селектины, ангиопоэтин-2 и эндотелин-1 [30]. Более того, субэндотелиальный фактор фон Виллебранда (ФВБ) высвобождается поврежденным эндотелием и активируется. Активные мультимеры ФВБ прилипают к субэндотелиальному коллагену и тромбоцитам, активируя их агрегацию и приводя к тромбозу [31].

Другой путь развития тромбоза связан с чрезмерной активацией тромбоцитов, возникающей на фоне COVID-19 [32]. Активированные тромбоциты высвобождают различные факторы для активации иммунных реакций, а также стимулируют каскад свертывания, включая ионы кальция и факторы свертывания [33]. Было показано, что тромбоциты пациентов с COVID-19 выделяют значительно большее количество цитокинов, хемокинов и факторов роста при стимуляции, чем тромбоциты здоровых людей и способствуют увеличению количества реагентов острой фазы (фибриноген, ФВБ, фактор XII свертывания) [30]. Кроме того, врожденный иммунитет при COVID-19 запускает коагулопатические пути [9]. Эта активация вызывает сверхэкспрессию тканевых факторов эндотелия и моноцитов, усиливает активацию тромбоцитов и воспаление эндотелия, еще больше увеличивая выработку провоспалительных цитокинов и способствуя цитокиновому шторму [18, 30].

По локализации венозных тромбозов ведущим является тромбоз верхнего сагиттального церебрального синуса (60–98%), что и было диагностировано у данной пациентки. Затем по частоте следует тромбоз бокового (10–68%), прямого (до 25%), пещеристого синуса

(до 5%), кортикальных (4–50%), глубоких вен (до 26%)¹. Было показано, что в ряде случаев клинические признаки зависят от локализации тромбоза [34, 35].

В табл. 2 представлен метаанализ частоты венозных тромбозов, связанных с коронавирусной инфекцией у 4209 детей с реализацией 188 случаев тромботических осложнений. Возрастной диапазон составлял от 9 мес. до 17 лет. В 8 исследований были включены пациенты без сопутствующей патологии (71 ребенок) [20, 22, 23, 27, 36–39], сопутствующие заболевания (118 детей) включали: туберкулезный менингит (11 пациентов) [11, 27], серповидноклеточную анемию (6 пациентов) [19, 27, 38], астму (19 пациентов) [27, 39–41] и ожирение (27 пациентов) [19, 23, 39, 42].

Терапия ассоциированного с COVID-19 тромбоза у детей

Основой лечения ЦВТ у детей является терапия антикоагулянтами с использованием низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина и варфарина согласно последним международным рекомендациям. Целесообразно продолжать терапию в течение 3–6 мес. в зависимости от клинического состояния и нейровизуализации [36, 43, 44]. Так, N.A. Goldenberg et al. [44] рекомендовали вводить низкие дозы низкомолекулярного гепарина подкожно 2 раза в день в качестве антитромботической терапии детям, госпитализированным по поводу ассоциированного с COVID-19 тромбоза, у которых заметно повышен уровень D-димера (табл. 2) [10, 45]. Тромболизис следует применять только у строго отобранных пациентов, например, не имеющих в анамнезе тромбофилию [46], из-за риска кровотечения. Авторы предлагают вводить плазминоген со свежемороженой плазмой перед процедурой [40].

Наиболее распространенным препаратом в рамках терапии ассоциированного с COVID-19 венозного тромбоза является дипиридамола [21]. Сообщается, что в клинически допустимых концентрациях дипиридамола замедляет

¹ American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Available at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report>.

● **Таблица 2.** Анализ распространенности и подходов к терапии ассоциированного с COVID-19 церебрального тромбоза у детей
 ● **Table 2.** Analysis of the prevalence and approaches to the treatment of COVID-19 associated cerebral thrombosis in children

Исследование	Страна	Количество детей	Локализация тромбоза	Схема лечения тромбоза
Л.Н. Мазанкова и др. [11], H. Whitworth et al. [27]	21 страна	853 (21)	Венозный тромбоз церебральных синусов	Нет информации
I. Colmenero et al. [19]	Испания	358 (20)	Церебральный синовенозный тромбоз	Эноксапарин каждые 12 ч, целевой анти-Ха 0,3–0,5 МЕ/мл/UFN, целевой анти-Ха 0,1–0,3 МЕ/мл [33]
L.A. Beslow et al. [20], L.R. Feldstein et al. [42]	США	971 (17)	Тромбоз подвздошной вены, массивная эмболия легочной артерии	Гепарин (35 МЕ/кг/ч), анти-Ха, ацетилсалициловая кислота в высоких дозах, метилпреднизолон, инфликсимаб
P. Lang et al. [22]	Германия	376 (29)	Венозный тромбоз церебральных синусов	Противомикробные препараты, эноксапарин 2 мг/кг, гидроксихлорохин (начальная доза 400 мг)
R.E. Turbin et al. [23]	США	3	Тромбофлебит правой верхней глазной вены	Солумедрол, преднизолон, эноксапарин
F. Essajee et al. [28]	Южная Африка	76 (5)	Венозный тромбоз церебральных синусов	Антибиотики, дексаметазон, гидроксихлорохин, ацетилсалициловая кислота, инъекции LMWH в дозе 40 мг (с последующим введением варфарина)
G. Ghatashe et al. [36]	Арабский регион	189 (21)	Аневризмы со множественными дефектами наполнения – разведение контраста или частичный тромбоз	Сониазид 20 мг/кг, рифампицин 20 мг/кг, пиразинамид 40 мг/кг, этионамид 20 мг/кг, преднизолон (2 мг/кг), ацетилсалициловая кислота 3 мг/кг/сут
M.H. Odièvre et al. [37]	Франция	198 (7)	Двусторонние тромбоэмболии легочной артерии	Метилфенидата гидрохлорид
M. Dolhnikoff et al. [38]	Бразилия	79 (1)	Микротромбы в легочных артериолах и капиллярах почечных клубочков	Ацетаминофен, антикоагулянты, тоцилизумаб (8 мг/кг)
F. Minen et al. [39]	Великобритания	224 (2)	Венозный тромбоз церебральных синусов	tPA в дозе 0,5 мг/ч, гепарин
Y. Kenchappa et al. [40]	Индия	229 (17)	Венулы, частично блтерированные тромбоцитами и фибриновыми тромбами	Внутривенное введение (2 г/кг), ацетилсалициловая кислота (100 мг/кг/сут), тройная антитромботическая терапия, низкомолекулярный гепарин
Z. Hussain et al. [41]	Индия	467 (36)	Тромб поперечного синуса	Дефибротид (начальная доза 25 мг/кг/сут), низкие дозы гепарина
L.R. Feldshtein et al. [42]	США	186 (8)	Венозный тромбоз церебральных синусов	Низкомолекулярный гепарин

клеточную репликацию вируса COVID-19 [46]. Антивирусный эффект дипиридамола не является беспрецедентным, исследования на клеточных культурах показали замедление пролиферации различных РНК-содержащих вирусов [47, 48], а в российском клиническом отчете несколько десятилетий назад был сделан вывод, что профилактическое введение дипиридамола эффективно для снижения риска гриппа и инфекций верхних дыхательных путей [49]. Дипиридамола является достаточно безопасным, хорошо переносимым, широкодоступным препаратом [34, 50]. Экспериментальные исследования также показывают, что он может воздействовать на нейтрофилы, подавляя выработку супероксида, адгезию к эндотелиальным клеткам [34, 45]. Лечение детей с ЦВТ также должно включать соответствующую гидратацию и лечение повышенного внутричерепного давления [51].

В табл. 2 также представлены используемые препараты для лечения ассоциированного с COVID-19 тромбоза у детей в различных странах мира. Наиболее часто

назначаемым дополнительным медикаментозным лечением была антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином, что отражено в 5 исследованиях [39–42], в 1 исследовании название антикоагулянта не указывалось [41], ацетилсалициловую кислоту использовали в 3 исследованиях [36, 38, 39], гидроксихлорохин – в 2 работах [22, 28], внутривенное введение – в 1 исследовании [22] и тоцилизумаб (8 мг/кг) – 1 пациенту с серповидноклеточной анемией [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциированный с COVID-19 ЦВТ является тяжелым состоянием, которое характеризуется нарушением кровотока в церебральной венозной системе на фоне вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

В представленном клиническом случае наблюдались проявления ассоциированного с COVID-19 ЦВТ, которые также были отмечены и в исследованиях других коллег.

Из этого следует, что требуется высокий уровень настороженности и информированности детских специалистов любого профиля в отношении тромботических осложнений коронавирусной инфекции. Возросшая клиническая осведомленность, усовершенствование методов нейровизуализации и их широкое использование позволяют провести более раннюю диагностику и выявить менее тяжелые случаи, гарантируя лучший прогноз.

Таким образом, необходимо отметить, что описание клинических случаев ассоциированного с COVID-19 тромбоза в детской практике является актуальным в связи с неспецифичностью клинических проявлений и трудностями диагностики и терапии.



Поступила / Received 18.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2023
Принята в печать / Accepted 24.09.2023

Список литературы / References

- Zhang HP, Sun YL, Wang YF, Yazici D, Azkur D, Ogulur I et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy*. 2023;78(2):369–388. <https://doi.org/10.1111/all.15593>.
- Щербак СГ, Голота АС, Камилова ТА, Вологжанин ДА, Макаренко СВ. Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(3):154–180. <https://doi.org/10.36425/rehab109952>.
- Scherbak SG, Golota AS, Kamilova TA, Vologzhanin DA, Makarenko SV. Neurological manifestations in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2022;4(3):154–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.36425/rehab109952>.
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>.
- Cornelius LP, Elango N, Jeyaram VK. Clinico-Etiological Factors, Neuroimaging Characteristics and Outcome in Pediatric Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24(6):901–907. https://doi.org/10.4103/aiian.AIAN_221_21.
- Fraser R, Orta-Resendiz A, Dockrell D, Müller-Trutwin M, Mazein A. Severe COVID-19 versus multisystem inflammatory syndrome: comparing two critical outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220197. <https://doi.org/10.1183/16000617.0197-2022>.
- Silvestri P, Clemente A, Spalice A, Febbo A, Matera L, Accardo F et al. Case Report: Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Young Child With SARS-CoV-2 Infection: The Italian Experience. *Front Neurol*. 2022;13:861345. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.861345>.
- Ng JJ, Choong AMTL. Thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2. *J Vasc Surg*. 2020;72(2):760–761. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.488>.
- Rubio Atienza Y, Torrejón Rodríguez L, Marco Hernández A, Tomás Vila M. Venous sinus thrombosis in pediatric. Case series of a tertiary hospital. *Andes Pediatr*. 2021;92(3):389–394. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.3344>.
- Grigore I, Miron I, Gavrilovici C, Lupu VV, Antal DC, Schreiner TG et al. SARS-CoV-2 Possible Etiology of Cerebral Venous Thrombosis in a Teenager: Case Report and Review of Literature. *Viruses*. 2023;15(2):405. <https://doi.org/10.3390/v15020405>.
- Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Ganzarolli S, Franchini M. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res*. 2021;205:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.07.011>.
- Мазанкова ЛН, Самитова ЭР, Османов ИМ, Афуков ИИ, Акимкин ВГ, Анцупова МА и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(1):16–23. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>.
- Mazankova LN, Samitova ER, Osmanov IM, Afukov II, Akimkin VG, Antsupova MA et al. COVID-19 and comorbidities in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(1):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>.
- Cachón-Zagalaz J, Sánchez-Zafra M, Sanabrias-Moreno D, González-Valero G, Lara-Sánchez AJ, Zagalaz-Sánchez ML. Systematic Review of the Literature About the Effects of the COVID-19 Pandemic on the Lives of School Children. *Front Psychol*. 2020;11:569348. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.569348>.
- Tu TM, Yi SJ, Koh JS, Saffari SE, Hoe RHM, Chen GJ et al. Incidence of Cerebral Venous Thrombosis Following SARS-CoV-2 Infection vs mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Singapore. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222940. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.2940>.
- Сафина ДР, Гисматуллина ЭИ, Есин РГ. Церебральные венозные тромбозы, ассоциированные с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):128–131. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122091128>.
- Safina DR, Gismatullina EI, Esin RG. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):128–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122091128>.
- Tisdale AK, Dinkin M, Chwalisz BK. Afferent and Efferent Neuro-Ophthalmic Complications of Coronavirus Disease 19. *J Neuroophthalmol*. 2021;41(2):154–165. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001276>.
- Feizi M, Isen DR, Tavakoli M. Neuro-ophthalmic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 and Its Vaccination: A Narrative Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2023;18(1):113–122. <https://doi.org/10.18502/jovr.v18i1.12731>.
- Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(3):488–509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21.
- Kar YD, Özdemir ZC, Çarman KB, Yazar C, Tekin N, Bör Ö. Cerebral sinovenous thrombosis in children: clinical presentation, locations, and acquired and inherited prothrombotic risk factors. *Turk J Pediatr*. 2021;63(6):1028–1037. <https://doi.org/10.24953/turkped.2021.06.011>.
- Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):729–737. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>.
- Beslow LA, Linds AB, Fox CK, Kossorotoff M, Zuñiga Zambrano YC, Hernández-Chávez M et al. Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. *Ann Neurol*. 2021;89(4):657–665. <https://doi.org/10.1002/ana.25991>.
- Демьяновская ЕГ, Крыжановский СМ, Васильев АС, Шмырев ВИ. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. *Лечащий врач*. 2021;(2):54–60. <https://doi.org/10.26295/OS.2021.63.96.011>.
- Demianovskaia EG, Kryzhanovskiy SM, Vasiliev AS, Shmirev VI. Neurological aspects of COVID-19. Management of patients with neurological diseases considering epidemiological situation. *Lechaschi Vrach*. 2021;(2):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2021.63.96.011>.
- Lang P, Eichholz T, Bakchoul T, Streiter M, Petrasch M, Bösmüller H et al. Defibrotide for the Treatment of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in 2 Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):622–625. <https://doi.org/10.1093/pids/piaa117>.
- Turbin RE, Wawrzusins PJ, Sakla NM, Traba CM, Wong KG, Mirani N et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit*. 2020;39(4):305–310. <https://doi.org/10.1080/01676830.2020.1768560>.
- Anvekar P, Lohana P, Kalaiger AM, Ali SR, Galinde RS. The Unfamiliar Case of COVID-19 Induced Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2021;13(8):e17209. <https://doi.org/10.7759/cureus.17209>.
- Гомелля МВ, Татаринава АВ, Крупская ТС, Рычкова ЛВ. Особенности нарушения системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):142–153. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.15>.
- Gomellya MV, Tatarinova AV, Krupskaya TS, Rychkova LV. COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):142–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.15>.
- Фурсова ЛА, Костенич ЛИ. Церебральные инсульты при коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинские новости*. 2021;(9):47–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ilnyhl>.
- Fursova LA, Kostenich LI. Cerebral strokes in coronavirus infection COVID-19. *Meditsinskie Novosti*. 2021;(9):47–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ilnyhl>.
- Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021;138(2):190–198. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010218>.
- Essajee F, Solomons R, Goussard P, Van Toorn R. Child with tuberculous meningitis and COVID-19 coinfection complicated by extensive cerebral sinus venous thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e238597. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238597>.
- Trapani S, Rubino C, Lasagni D, Pegoraro F, Resti M, Simonini G, Indolfi G. Thromboembolic complications in children with COVID-19 and MIS-C: A narrative review. *Front Pediatr*. 2022;10:944743. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.944743>.

30. Nappi F, Avtaar Singh SS. Endothelial Dysfunction in SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicines*. 2022;10(3):654. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030654>.
31. Higashikuni Y, Liu W, Obana T, Sata M. Pathogenic Basis of Thromboinflammation and Endothelial Injury in COVID-19: Current Findings and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12081. <https://doi.org/10.3390/ijms222112081>.
32. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci*. 2021;71(11):2192–2209. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>.
33. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128(Pt 3):477–489. <https://doi.org/10.1093/brain/awh412>.
34. Siegler JE, Dasgupta S, Abdalkader M, Penckofer M, Yaghi S, Nguyen TN. Cerebrovascular Disease in COVID-19. *Viruses*. 2023;15(7):1598. <https://doi.org/10.3390/v15071598>.
35. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3478–3490. <https://doi.org/10.1111/ene.14727>.
36. Ghatasheh G, Al Dhanhani H, Goyal A, Noureddin MB, Al Awaad D, Peerwani Z. COVID-19-Related Giant Coronary Aneurysms in an Infant with Multisystem Inflammatory Disorder in Children: The First Case Report from the United Arab Emirates and the Arab Region. *Case Rep Infect Dis*. 2021;8872412. <https://doi.org/10.1155/2021/8872412>.
37. Odièvre MH, de Marcellus C, Ducou Le Pointe H, Allali S, Romain AS, Youn J et al. Dramatic improvement after tocilizumab of severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*. 2020;95(8):E192–E194. <https://doi.org/10.1002/ajh.25855>.
38. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viu Degaspere N et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790–794. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30257-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30257-1).
39. Minen F, Hands C, Mustafa MR, Pienaar A, Lillie J. Thrombophilia in Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Secondary to Coronavirus Disease 2019 Supported on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2021;67(1):7–11. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001270>.
40. Kenchappa Y, Hegde S, Kumar P, Lalitha AV, Bukelo M. Caught Off Guard with COVID-19 Bowel Gangrene: A Case Report. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(12):1269–1271. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23681>.
41. Hussain Z, Wangmo R, Gonbo S. Deep Vein Thrombosis After Trivial Blunt Trauma at High Altitude in a SARS-CoV-2 Positive Child: Complication of the Hypercoagulable State. *Indian Pediatr*. 2020;57(12):1182–1183. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-2077-2>.
42. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
43. Karimi M, Bozorgi H, Zarei T, Bordbar M, Amanati A, Safaei A, De Sanctis V. Antithrombotic prophylaxis in children and adolescents, patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A practical guidance for clinicians. *Acta Biomed*. 2020;91(4):e2020170. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10720>.
44. Goldenberg NA, Sochet A, Albiseti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anti-coagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3099–3105. <https://doi.org/10.1111/jth.15073>.
45. Iturbe Hernández T, de Miguel Olmeda R, Cornudella Lacasa R, Gutiérrez Martín M. Reflexiones sobre la pauta con heparinas de bajo peso molecular más idónea para la profilaxis antitrombótica en artroplastia de cadera y rodilla. *An Med Interna*. 2001;18(1):45–46. Available at: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000100012.
46. Макацария АД, Слуханчук ЕВ, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Шкода АС и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбоз-воспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(5):499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>.
47. Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva DK, Tretyakova MV, Shkoda AS et al. Thrombotic Storm, Hemostasis Disorders and Thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>.
48. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in anti-phospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09801-x>.
49. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(7):1205–1215. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>.
50. DiNicolantonio JJ, Barroso-Aranda J. Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung inflammation and thrombotic complications of COVID-19: Potential of pentoxifylline and dipyridamole. *Med Hypotheses*. 2020;143:110051. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110051>.
51. Sochet AA, Morrison JM, Jaffray J, Godiwala N, Wilson HP, Thornburg CD et al. Enoxaparin Thromboprophylaxis in Children Hospitalized for COVID-19: A Phase 2 Trial. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022056726. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-056726>.
52. Blazkova J, Skalicky P, Bradac O, Benes V Jr. Cerebral venous sinus thrombosis in infant with COVID-19. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(3):853–858. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05116-x>.

Согласие пациента на публикацию: родители пациента подписали информированное согласие на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: patient's parents signed informed consent regarding publishing the data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Лошкова

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Лошкова

Написание текста – М.В. Ребриенко, И.В. Дорошенко, Т.С. Люлька, Е.В. Лошкова

Сбор и обработка материала – М.В. Ребриенко, И.В. Дорошенко, Е.В. Лошкова

Обзор литературы – М.В. Ребриенко, И.В. Дорошенко, Т.С. Люлька, Е.В. Лошкова

Перевод на английский язык – М.В. Ребриенко, И.В. Дорошенко, Т.С. Люлька

Анализ материала – А.В. Будкин, Ю.С. Рафикова, Е.И. Кондратьева, А.И. Хавкин, Н.Д. Одинаева, А.Л. Солнышко, Е.В. Голикова

Редактирование – Е.В. Лошкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Лошкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Loshkova

Study concept and design – Elena V. Loshkova

Text development – Margarita V. Rebrienko, Ivan V. Doroshenko, Tatyana S. Lyulka

Collection and processing of material – Margarita V. Rebrienko, Ivan V. Doroshenko, Elena V. Loshkova

Literature review – Margarita V. Rebrienko, Ivan V. Doroshenko, Tatyana S. Lyulka, Elena V. Loshkova

Translation into English – Margarita V. Rebrienko, Ivan V. Doroshenko, Tatyana S. Lyulka

Material analysis – Aleksander V. Budkin, Yulia S. Rafikova, Elena I. Kondratyeva, Anatoly I. Khavkin, Nuriniso D. Odinaeva, Andrey L. Solnyshko, Elena V. Golikova

Editing – Elena V. Loshkova

Approval of the final version of the article – Elena V. Loshkova

Информация об авторах:

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; loshkova.ev@ssmu.ru

Ребриенко Маргарита Валерьевна, студент педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2302-4446>; margaritarebrienko@gmail.com

Дорошенко Иван Владимирович, студент педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>; vanyadoro2016@gmail.com

Людья Татьяна Сергеевна, студент педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>; tan.lul1999@gmail.com

Будкин Александр Владимирович, врач-педиатр паллиативного отделения, Областной дом ребенка; 634050, Россия, Томск, ул. К. Маркса, д. 52; <https://orcid.org/0009-0008-7135-7361>; pyos13@gmail.com

Рафикова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3281-803X>; rafikova411@rambler.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заместитель директора, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; gastropedclin@gmail.com

Одинаева Нуринисо Джумаевна, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>; nig05@mail.ru

Солнышко Андрей Леонидович, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; врач – анестезиолог-реаниматолог, заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; a.soln_73@mail.ru

Голикова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; golikova1504@bk.ru

Information about the authors:

Elena V. Loshkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with a Course in Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; loshkova.ev@ssmu.ru

Margarita V. Rebrienko, Student of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2302-4446>; margaritarebrienko@gmail.com

Ivan V. Doroshenko, Student of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>; vanyadoro2016@gmail.com

Tatyana S. Lyulka, Student of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>; tan.lul1999@gmail.com

Aleksander V. Budkin, Pediatrician of the Palliative Department, Regional Children's Home; 52, K. Marks St., Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7135-7361>; pyos13@gmail.com

Yulia S. Rafikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3281-803X>; rafikova411@rambler.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Medical Genetic Research Center named after Acad. N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Anatoly I. Khavkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; Chief Researcher of the Department of Gastroenterology of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Acad. Yu.E. Veltishchev, Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Surgical Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; gastropedclin@gmail.com

Nuriniso D. Oдинаeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>; nig05@mail.ru

Andrey L. Solnyshko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Anesthesiologist-Resuscitator, Deputy Chief Physician for Medical Work, Children's City Hospital No. 1; 4, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; a.soln_73@mail.ru

Elena V. Golikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; golikova1504@bk.ru

Возможные перспективы применения фитоадаптогенов в постковидном периоде

М.В. Санькова , <https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>, cankov@yandex.ru

Д.Ф. Меситская, <https://orcid.org/0000-0003-3541-6041>, aranid980@gmail.com

Д.А. Андреев, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>, dennan@mail.ru

А.В. Саньков, <https://orcid.org/0000-0003-0658-0520>, A.V.Sankov@yandex.ru

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

Резюме

В настоящее время новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Борьба с данным вирусом включает постоянный поиск не только оптимального лечения самого заболевания, но и возможностей полноценной реабилитации пациентов в постковидном периоде. Учитывая вариативность клинических проявлений и необходимость одномоментной коррекции функций многих систем и органов после данного заболевания, представляется целесообразным использование в восстановлении этих пациентов растительных адаптогенов, которые характеризуются многоплановым воздействием на организм. Проведенный нами обзор свидетельствует об уникальности фитоадаптогенов, заключающейся в их мягком разнонаправленном воздействии на нейро-эндокринно-иммунную регуляцию, которое приводит к восстановлению нарушенных во время заболевания физиологических функций. Было показано, что растительные адаптогены способствуют уменьшению патологических изменений в легких, обладают антигипоксическим и антиоксидантным эффектом, проявляют психотропные и нейропротекторные свойства, влияют на углеводный обмен и деятельность сердечно-сосудистой системы, поддерживают иммунный гомеостаз и оказывают общее адаптогенное действие. Кроме того, эти биопрепараты усиливают эффективность всей комплексной терапии и позволяют нивелировать побочные эффекты совместно принимаемых синтетических лекарственных препаратов. Для достижения оптимального воздействия фитоадаптогенов у переболевших COVID-19 пациентов предпочтительнее использовать комбинации адаптогенных растений с учетом наличия взаимоусиливающих фармакологических свойств растений и ведущих патогномоничных синдромов. Использование фитоадаптогенов в лечении пациентов постковидного периода будет способствовать их психоэмоциональной стабилизации, повышению иммунорезистентности, регрессии патологических изменений в органах и тканях, улучшению умственной и физической работоспособности, что в итоге позволит улучшить качество жизни переболевших COVID-19 пациентов и сохранить общественное здоровье.

Ключевые слова: SARS-CoV-2-инфекция, постковидный период, фитоадаптогены, фитотерапия, качество жизни

Для цитирования: Санькова МВ, Меситская ДФ, Андреев ДА, Саньков АВ. Возможные перспективы применения фитоадаптогенов в постковидном периоде. *Медицинский совет*. 2023;17(20):190–198. <https://doi.org/10.21518/ms2023-406>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possible perspectives for using phytoadaptogens in post-COVID period

Maria V. Sankova , <https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>, cankov@yandex.ru

Dinara F. Mesitskaya, <https://orcid.org/0000-0003-3541-6041>, aranid980@gmail.com

Denis A. Andreev, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>, dennan@mail.ru

Aleksey V. Sankov, <https://orcid.org/0000-0003-0658-0520>, A.V.Sankov@yandex.ru

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

Abstract

Currently the new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 continues to be a serious public health problem. The fight against this virus includes a continuous search not only for the optimal treatment of the disease itself, but also for the full rehabilitation of patients in the postcovid period. Given the clinical variability and the need for one-stage correcting functions of many systems and organs after this disease, it seems appropriate to use in the recovery of these patients plant adaptogens, which have multiple effects on the body. Our review demonstrates the phytoadaptogen uniqueness in their mild multidirectional impact on neuroendocrine-immune regulation, which leads to the correction of physiological functions disturbed during the disease. Plantl adaptogens were shown to help reduce pathological changes in the lungs, have antihypoxic and antioxidant effects, exhibit psychotropic and neuroprotective properties, influence on carbohydrate metabolism and cardiovascular system activity, support immune homeostasis and have a general adaptogenic effect. In addition, these biologics enhance the effectiveness of the entire complex therapy and allow neutralizing the side effects of the jointly taken synthetic drugs. To achieve the optimal effect of phytoadaptogens in post-COVID-19 patients it is preferable to use adaptogenic plant combinations,

taking into account the mutually reinforcing pharmacological plant properties and leading pathognomonic syndromes. The phytoadaptogen use in the post-COVID-19 patient treatment will contribute to their psychoemotional stabilization, immunoresistance increase, pathological change regression in organs and tissues, mental and physical performance improvement, which will eventually improve the life quality of recovered from COVID-19 patients and preserve public health.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, post-COVID period, phytoadaptogens, phytotherapy, life quality

For citation: Sankova MV, Mesitskaya DF, Andreev DA, Sankov AV. Possible perspectives for using phytoadaptogens in post-COVID period. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):190–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-406>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, решение которой включает постоянный поиск не только способов профилактики и оптимального лечения самого заболевания, названного COVID-19, но и возможностей реабилитации пациентов в постковидном периоде [1]. В отличие от других эпидемиологических вирусных заболеваний (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция и т. п.), восстановление после которых возможно в течение 5–7 дней, после COVID-19 отмечается длительное сохранение патологических симптомов после выздоровления независимо от тяжести заболевания. Британским National Institute for Health and Care Excellence было предложено подразделять течение новой коронавирусной инфекции в постковидном периоде на long COVID-19, если симптомы заболевания присутствуют в течение 4–12 нед. после начала заболевания, и постковидный синдром, для которого характерно сохранение симптомов более 12 нед. от начала болезни [2]. По данным ряда исследователей, распространенность постковидных нарушений может достигать 74,0% среди переболевших этим заболеванием [3].

Клинические проявления, длительно сохраняющиеся после COVID-19, свидетельствуют о системном поражении организма вирусом SARS-CoV-2. Сбои в работе практически всех органов становятся причиной возникновения стойкой слабости и патологической утомляемости, которые являются визитной карточкой у более 75% этих пациентов [1, 3]. Преобладающим морфологическим субстратом при COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение и интерстициальное воспаление легких, которые даже при легком течении заболевания и отсутствии жалоб отмечаются на снимках компьютерной томографии у 88% пациентов и проявляются долго сохраняющейся одышкой, дыхательной недостаточностью и гипоксическим синдромом в постковидном периоде [4]. В настоящее время установлено, что SARS-CoV-2, проникая в эндотелиальные клетки артериальных сосудов, попадает в ткани мозга, нарушает перфузию этого органа, что в сочетании с гипоксией манифестирует такими симптомами, как anosmia, ageusia, головная боль и головокружение. В дальнейшем при выздоровлении многие симптомы сохраняются и появляются новые: эмоциональная нестабильность, соматоформные расстройства, апатия, панические атаки, «туман в голове», неврологическая

патология, ослабление функции памяти и снижение концентрации внимания. Более половины пациентов в постковидном периоде отмечают существенное ухудшение психического статуса, характеризующегося, прежде всего, тревожно-депрессивными расстройствами [1, 5].

Накапливаемый клинический опыт и появляющиеся данные научных исследований свидетельствуют о том, что при COVID-19 имеет место как прямое поражение сердца вирусом SARS-CoV-2, так и вторичное повреждение кардиомиоцитов, развивающееся на фоне гипоксии, системной воспалительной реакции, нарушения микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции [6]. Прямой тропизм SARS-CoV-2 к кишечным эпителиоцитам сопровождается развитием воспалительных изменений в желудочно-кишечном тракте и существенным обеднением симбиотического компонента микробиоты с одновременным увеличением патогенных форм, которые продолжают существовать даже после полной элиминации SARS-CoV-2 из организма, что значительно отягощает течение постковидного периода [7]. Известно, что SARS-CoV-2 также оказывает мощное генерализованное иммуносупрессивное действие, предрасполагая к возникновению серьезных бактериальных осложнений, повторных респираторных заболеваний и гриппа, что актуализирует применение в восстановительном периоде препаратов с иммуномодулирующей активностью [8].

Учитывая вариативность клинических проявлений постковидного периода и необходимость одномоментной коррекции функций многих систем и органов, представляется целесообразным использование в комплексном лечении этих пациентов растительных адаптогенов – фитоадаптогенов (ФА), которые содержат комплекс биологически активных веществ и отличаются широким диапазоном фармакологического воздействия на организм при минимальных побочных реакциях [9].

ФОКУС НА ФИТОАДАПТОГЕНЫ

ФА представляют собой вещества растительного происхождения, проявляющие общетонизирующие свойства и влияющие на деятельность всех основных органов и систем. Они укрепляют организм при неблагоприятных условиях и в стрессовых ситуациях, способствуя скорейшему восстановлению после тяжелых инфекционных заболеваний, к которым, в частности, относится COVID-19. На сегодняшний день традиционная программа реабилитационного лечения пациентов, перенесших COVID-19,

предполагает персонализированный подход, направленный на регрессирование определенных клинических симптомов и их последствий. Как правило, используются антикоагулянты, противовоспалительные, антибактериальные, муколитические, кардиотропные, иммуномодулирующие, неврологические и психотропные препараты. ФА усиливают эффективность комплексной терапии и позволяют снизить дозы назначаемых синтетических лекарственных препаратов, уменьшая их побочные эффекты, что немаловажно для пациентов, ослабленных тяжелым течением COVID-19 [1, 2, 9]. Следует отметить, что эти биопрепараты на основе растительного сырья более легко включаются в биохимические процессы организма, оказывают мягкое и многофакторное терапевтическое действие. Они характеризуются хорошей переносимостью и безопасностью. В связи с этим ФА могут стать как составной частью фармакотерапии определенных симптомов постковидного периода, так и самостоятельными корректорами нарушенных после болезни функций организма. Предполагается, что эти биологически активные соединения играют роль индукторов программы дифференцировки, что способствует поддержанию функций тканевых систем в состоянии гомеостаза [10]. Применение этих биопрепаратов в реабилитации переболевших COVID-19 пациентов должно предполагать индивидуальный синдромно-патогенетический подход, учитывающий имеющийся в каждом конкретном случае набор патологических изменений [11].

ВЛИЯНИЕ ФИТОАДАПТОГЕНОВ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ

Восстановление поврежденных после COVID-19 легких происходит медленно и нередко сопровождается фиброзными изменениями функциональной ткани, закономерно обуславливая наличие кашля и одышки в постковидном периоде, которые отмечаются у подавляющего большинства переболевших [4]. Основными повреждающими факторами в условиях возникающей при этом хронической гипоксии принято считать активацию свободнорадикального окисления, избыточную продукцию активных форм кислорода и внутриклеточное накопление свободных радикалов, что нарушает целостность и функционирование мембран клеток организма [12]. Поэтому основные мероприятия в реабилитации переболевших COVID-19 пациентов направлены на сокращение очага легочного фиброза, увеличение вентиляционной функции легких и включение в комплексную терапию биологически активных веществ с антиоксидантной и антигипоксической активностью [4]. В этом аспекте наибольший интерес представляют ФА, сочетающие ряд этих полезных фармакологических свойств [9, 10].

Так, содержащиеся в корне молочая Фишера (*Euphorbia Fischeriana*) сапонины и алкалоиды стимулируют дыхание, обладают бронхолитическим действием и нормализуют деятельность желез дыхательных путей, выделяющих слизь. Флавоноиды, проявляющие Р-витаминную и антиоксидантную активность, укрепляют капилляры и способствуют

выведению из организма токсических химических соединений. Селен и лактоны стимулируют образование антител, повышают защиту организма от инфекционных и простудных заболеваний, проявляют бактерицидные, противовирусные и фунгицидные свойства, укрепляя местный иммунитет респираторной системы и препятствуя развитию инфекционных осложнений [13].

Экстракт родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) обладает выраженными антибактериальными и антиоксидантными свойствами [14]. Экспериментальными исследованиями показано, что выделенный из этого растения салидрозид, существенно снижая продукцию провоспалительных цитокинов и ингибируя воспалительную реакцию, предохраняет клетки легкого от повреждения, предупреждает развитие пневмофиброза и легочной гипертензии. Кроме того, это биологически активное соединение играет ключевую роль в снижении индуцированного гипоксией апоптоза клеток внутренних органов [15, 16].

Важной особенностью травы астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus*) является способность к ассимиляции органического селена из почвы в количестве, в пять тысяч раз превышающем его содержание в других растениях этого же региона. Кроме того, в нем накапливаются все необходимые человеку витамины, микроэлементы и антиоксиданты (биофлавоноиды, тритерпеновые сапонины, аминокислоты), которые корректируют нарушенные во время заболевания метаболические и иммунные процессы и способствуют восстановлению функциональной ткани легких [17]. По данным других авторов, полисахариды астрагала, ингибируя эпителиально-мезенхимальный переход и активацию пути NF-κB, способствуют сокращению участков фиброза легких [18].

Антифиброзные свойства обладают также и лиганды лимонника китайского (*Schizandra chinensis*), которые дополнительно проявляют антимикробный эффект против большого количества патогенных штаммов [19]. Спиртовой экстракт лимонника китайского (*Schizandra chinensis*) обладает выраженным противокашлевым эффектом [20].

Существуют данные, что гликозиды женьшеня (*Panax ginseng*) в силу своего структурного сходства со стероидными гормонами способны взаимодействовать как с их мембранными, так и с внутриклеточными рецепторами, вызывая регуляторное изменение обменных реакций [21]. Доказано, что вызываемое ими торможение воспалительных процессов в легочной ткани обусловлено ингибированием секреции провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, и IL-6) и ферментов (iNOS и COX-2) [22]. Нельзя не сказать, что эти биологически активные соединения проявляют также антитромботические свойства, которые связывают с увеличением синтеза активаторов плазминогена и торможением агрегации тромбоцитов [23]. Это представляется важным, т. к. SARS-CoV-2, помимо воспалительных изменений в легочной ткани и сосудах, вызывает существенное увеличение свертываемости крови и повышает риск возникновения микротромбозов, который сохраняется и в постковидный период и может определять прогноз заболевания [1, 3, 6].

Синергетический эффект природного антитромботического и антиагрегантного средства отмечается у экстракта лимонника китайского (*Schizandra chinensis*) и шелковицы белой (*Morus alba*) [24].

Важно упомянуть, что все препараты фитоадаптогенов являются универсальными ингибиторами оксидантного стресса, обеспечивающими защиту клеток и тканей. Наличие у них выраженных антиоксидантных свойств обусловлено высоким содержанием флавоноидов, сапонинов, селена и целого комплекса таких вспомогательных антиоксидантов, как аскорбаты, токоферолы и антраценпроизводные, которые способны предохранять стенки капилляров от повреждающего действия свободных радикалов путем нейтрализации активных форм кислорода и обрыва цепных свободнорадикальных реакций [9, 10].

Таким образом, ФА, обладая антигипоксическим, противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, проявляя бронхолитические и противокашлевые свойства, предохраняют клетки легких от повреждений и способствуют уменьшению в них патологических изменений. Кроме того, растительные адаптогены положительно влияют на сосудистую стенку капилляров и коагуляционную функцию крови, улучшают местный иммунитет респираторной системы и препятствуют развитию инфекционных осложнений.

КАРДИОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ФИТОАДАПТОГЕНОВ

Восстановление сатурации и реологических параметров крови, системный противовоспалительный и антиоксидантный эффект ФА играют первостепенную роль в предупреждении повреждения клеток всех внутренних органов, и в первую очередь кардиомиоцитов, позволяя существенно снизить риск возникновения аритмий, острого коронарного синдрома, декомпенсации сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений, наиболее часто отмечающихся в постковидном периоде [11].

Изучение фармакологической активности ФА выявило наличие типичных адаптогенных свойств в отношении сердечной деятельности. Так, препараты женьшеня (*Panax ginseng*) помогают нормализовать частоту сердечных сокращений. Согласно результатам многочисленных исследований гинзенозиды этого растения ингибируют кальциевые каналы и сокращают продолжительность и амплитуду потенциала действия, улучшая тем самым толерантность сердца к ишемическим, токсическим и реперфузионным повреждениям. Кардиозащитное действие проявляется также в увеличении жизнеспособности миобластов и кардиомиоцитов, что связано с подавлением ингибитора циклинзависимой киназы и регуляцией энергетического метаболизма и апоптоза клеток сердца посредством активации пути PPAR- α [25, 26].

Улучшая кровоснабжение кардиомиоцитов, ФА уменьшают их гипоксическое повреждение и корректируют нарушения ритма сердца. По данным ряда исследований, гинзенозиды женьшеня (*Panax ginseng*), снижая содержание внутриклеточного кальция, уменьшают частоту возникновения преждевременных сокращений желудочков и желудочковой тахикардии [27]. Кардиозащитные

и антиаритмические эффекты аралии высокой (*Aralia elata*) связывают с действием входящего в нее природного тритерпеноидного сапонина – календулозида E, который ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, способствует уменьшению некроза миокарда и улучшает сократительную функцию сердца [28]. Кроме того, показано, что ФА обладают антиадренергической активностью, проявляющейся ингибированием синтеза циклического аденозинмонофосфата. Доказано, что систематический прием растительных адаптогенов оказывает положительное воздействие при ишемической болезни сердца [29].

Особое значение в постковидный период имеет стабилизация показателей артериального давления. Установлено, что применение настойки фитоадаптогенов, содержащей элеутерококк колючий (*Eleuterococcus senticosus*) и родиолу розовую (*Rhodiola rosea*), у лиц с пониженным систолическим артериальным давлением сопровождалось постепенным его повышением, а у лиц с артериальной гипертензией оказывало гипотензивный эффект [30]. Выяснилось, что растительные адаптогены, препятствуя проникновению ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов, корректируют их просвет, что приводит к нормализации артериального давления [25]. Экстракт корня акантопанакса сидячецветного (*Acanthopanax seliflorus*) вызывает вазорелаксацию и снижение повышенного артериального давления за счет активации продукции окиси азота эндотелием [31]. Сирингин, полученный из элеутерококка колючего (*Eleuterococcus senticosus*), предотвращает прогрессирование гипертрофии сердца посредством активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы- α и сигнальных путей, связанных с аутофагией [32].

Экстракт акантопанакса сидячецветного (*Acanthopanax seliflorus*) оказывает выраженное гиполипидемическое действие, снижая содержание холестерина и β -липопротеидов в сыворотке крови [33]. Выраженными антиатерогенными свойствами обладает салидрозид родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) [34]. Общие аралозиды и сапонины аралии высокой (*Aralia elata*), проявляя противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотное действие, участвуют в защите эндотелия сосудов от атеросклеротического повреждения и существенно снижают уровень общего холестерина крови [35].

Таким образом, существующие на данный момент факты свидетельствуют о кардиопротекторных свойствах фитоадаптогенов при воспалительных, ишемических, гипоксических и токсических повреждениях сердца, что особенно актуально в постковидный период. Немаловажным является их мягкое корректирующее влияние на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, нарушения ритма сердца и липидный спектр.

ПСИХОТРОПНОЕ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОАДАПТОГЕНОВ

Характерной особенностью всех фитоадаптогенов является их способность повышать умственную работоспособность [10, 30]. В отличие от синтетических

психомоторных стимуляторов растительные адаптогены обеспечивают мягкую коррекцию когнитивных функций, не вызывая в дальнейшем фазы угнетения и последующего спада психомоторных показателей, т. к. для их механизма действия типичны хорошая сбалансированность процессов воспроизводства и расходования энергетических метаболитов в центральной нервной системе [30].

Психотонизирующее воздействие ФА удачно дополняется мягким анксиолитическим действием, связанным с их способностью снижать возбудимость эмоциональных лимбических структур мозга, в частности за счет усиления тормозной ГАМКергической передачи [30]. Доказанной противотревожной активностью обладают экстракты женьшеня (*Panax ginseng*), элеутерококка колючего (*Eleuterococcus senticosus*) и родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) [36–38]. Фармакологическая коррекция эмоциональной сферы приводит к вторичному ослаблению активирующих влияний на гипоталамические центры регуляции эндокринных и вегетативных функций, поэтому препараты фитоадаптогенов способствуют нормализации ночного сна: ускоряют засыпание, улучшают качество сна, уменьшают число ночных пробуждений и улучшают самочувствие после утреннего пробуждения [10].

Психофармакологический профиль фитоадаптогенов будет неполным, если не упомянуть их мягкую антидепрессантную активность, которая обусловлена модуляцией системы моноаминовых нейротрансмиттеров, усилением секреции нейротрофических факторов, регулированием функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и противовоспалительным действием [10, 30, 39]. Так, хорошую эффективность в лечении депрессии показали экстракты корней родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) и женьшеня (*Panax ginseng*) [39, 40].

Многочисленными экспериментальными исследованиями было показано, что, модулируя различные механизмы, растительные адаптогены обеспечивают защиту нейронов центральной нервной системы от повреждения в условиях гипоперфузии и гипоксии и усиливают регенераторные процессы в головном мозге [10, 30]. Так, нейропротекторное действие выделенного из акантопанакса сидячецветного (*Acanthopanax seliflorus*) сиригинга обусловлено в первую очередь уменьшением воспаления, сопровождающего церебральную ишемию [41]. Ключевыми механизмами воздействия лигнанов лимонника китайского (*Schizandra chinensis*) являются подавление апоптоза, антиоксидантные и противовоспалительные свойства, регуляция нейротрансмиттеров и модуляция путей, сопряженных с нейротрофическим фактором мозга [42]. Положительные результаты применения препаратов, содержащих гинсенозид женьшеня (*Panax ginseng*), в лечении нейродегенеративных и неврологических расстройств связывают с ингибированием митохондриальной дисфункции, рецептор-управляемых кальциевых каналов, агрегацией бета-амилоида и активацией микроглии [43]. Салидрозид, выделенный из экстракта родиолы розовой (*Rhodiola rosea*), повышает скорость восстановления поврежденных нервов [44].

Кроме того, применение фитоадаптогенов способствует образованию новых сосудов после инсульта, которые восполняют приток крови к ишемизированной области мозга, стимулируют нейрогенез и улучшают неврологические и когнитивные функции [45]. Так, улучшение функции внимания и памяти отмечено на фоне регулярного приема экстрактов элеутерококка колючего (*Eleuterococcus senticosus*), родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) и лимонника китайского (*Schizandra chinensis*) [46–48].

Таким образом, выявленный комплекс психотропных свойств ФА, представленный мягким психостимулирующим, анксиолитическим, снотворным и антидепрессантным эффектом, будет способствовать устойчивой психостабилизации, оптимизации поведения и более успешному восстановлению переболевших COVID-19 пациентов. Особую значимость в постковидный период приобретают нейропротекторные эффекты этих растительных препаратов, направленные на сохранение функций нейронов и восстановление процессов высшей нервной деятельности.

АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОАДАПТОГЕНОВ

Важным и патогенетически обоснованным этапом реабилитации переболевших COVID-19 пациентов является коррекция нарушений углеводного обмена, которые являются предикторами тяжелого течения не только самого заболевания COVID-19, но и постковидного периода [1–3]. Показано, что полисахариды астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus*) уменьшают инсулинорезистентность клеток за счет снижения плазменных факторов воспаления, увеличения транспорта глюкозы в скелетные мышцы, усиления синтеза гликогена в печени и активации секреции инсулинсенсibiliзирующего гормона [49]. Эфирное масло левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum cartaimoides*) демонстрирует выраженный ингибирующий эффект α -глюкозидазы, что предотвращает расщепление углеводов и всасывание моносахаридов [50].

Другими авторами было установлено, что гликозиды женьшеня (*Panax ginseng*) регулируют уровень глюкозы в крови, улучшая функцию β -клеток и повышая чувствительность к инсулину и увеличивая поглощение глюкозы за счет активации экспрессии переносчиков глюкозы [51]. Полисахариды этого растения, эффективно подавляя воспалительные реакции и окислительный стресс, предотвращают прогрессирование инсулинорезистентности [52]. Доказано, что экстракт родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) также оказывает гипогликемическое воздействие за счет увеличения секреции бета-эндорфина и активации белка – переносчика глюкозы [53]. Снижение инсулинорезистентности на фоне приема плодов акантопанакса сидячецветного (*Acanthopanax seliflorus*) обусловлено модуляцией активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и секреции инсулина [54]. Интересным является тот факт, что экстракт элеутерококка колючего (*Eleuterococcus*

senticosus) корригирует углеводный обмен, изменяя метаболический профиль липидов и увеличивая утилизацию жира за счет увеличения экспрессии липолитических белков [55].

РОЛЬ ФИТОАДАПТОГЕНОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА

ФА относятся к эффективным иммуномодуляторам, которые, изменяя активность иммунных механизмов в разных направлениях, восстанавливают функцию иммунной системы [10, 30]. Препараты растительных адаптогенов имеют существенные преимущества в сравнении с их синтетическими аналогами. Их отличает мягкое иммуномодулирующее действие, безопасность применения, активность в отношении штаммов вирусов и микроорганизмов, устойчивых к синтетическим и полусинтетическим антибиотикам, а также широкий спектр действия, обусловленный их способностью активировать функции иммунной и нейроэндокринной систем благодаря наличию целого комплекса биологически активных веществ. ФА характеризуются способностью оказывать положительное влияние не только на гуморальные и клеточные иммунные реакции, но и на такие факторы неспецифической резистентности организма, как фагоцитоз, система комплемента, клетки-киллеры, интерферогенность, играющие значительную роль на всех этапах специфического иммунного ответа [56].

В клинических исследованиях было показано, что иммуностимулирующий потенциал ФА может быть использован для поддержки ослабленной иммунной системы, повышения устойчивости к вирусной инфекции и подавления тяжелого воспалительного процесса. Доказано, что препараты растительных адаптогенов содействуют восстановлению организма на всех стадиях вирусных инфекций за счет прямого противовирусного эффекта, модуляции врожденного и адаптивного иммунитета, детоксикации и восстановления повреждений, вызванных окислительным стрессом [57]. Так, было показано, что полисахаридные фракции женьшеня (*Panax ginseng*) стимулируют фагоцитарную активность макрофагов, продукцию эндогенного интерферона, а также показатели клеточного и гуморального иммунитета, вследствие чего повышается устойчивость организма к инфекции [58]. В ряде исследований было установлено, что полисахариды женьшеня способствуют восстановлению микробиоты кишечника, слизистой оболочки пищеварительного тракта и иммунного гомеостаза [59], что особенно актуально для переболевших COVID-19 пациентов, т. к. выраженность дисбактериоза коррелирует с тяжестью течения постковидного периода [1, 2]. Определенную роль в иммуномодулирующем действии женьшеня играют гликозиды (гинсенозиды), оказывающие защитное антиоксидантное действие на мембраны лимфоцитов [58].

Коррекция иммунологических функций входит в спектр фармакологической активности вытяжки из корня акантопанакса сидячецветного (*Acanthopanax seliflorus*), содержащей изофраксидин, сирингин

и элеутерозид, которые значительно увеличивают фагоцитарную функцию моноцитов, пролиферацию В-клеток и уровень продуцируемых ими поликлональных антител [60]. Иммуностимулирующая активность экстракта элеутерококка колючего (*Eleuterococcus senticosus*) связана с индукцией пролиферации лимфоцитов периферической крови и повышением секреции интерлейкина-10 [61]. Стимуляция дифференцировки регуляторных Т-клеток и продукции интерферона характерна для экстракта родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) [62].

Наряду с иммуностимулирующими свойствами, фитoadаптогены проявляют и обратные качества, характерные для противоаллергических лекарственных средств. В частности, гинзенозиды женьшеня (*Panax ginseng*) снижают выработку гистамина и лейкотриенов в ответ на действие комплекса «антиген – антитело» [10]. Контролирование реакций гиперчувствительности гинзенозидами ряд авторов связывают с их способностью ингибировать индуцированную гипоксией экспрессию COX-2 и клеточную миграцию [63]. Разнонаправленное иммуотропное действие фитoadаптогенов ряд авторов связывают с входящими в состав одного растения компонентами с прямо противоположными свойствами. Так, например, корень женьшеня (*Panax ginseng*) содержит гинзенозиды как с иммуностимулирующей активностью, так и с иммуносупрессивным действием [30].

Таким образом, уникальность фитoadаптогенов заключается в том, что, с одной стороны, в условиях иммунодефицита они потенцируют иммунную активность, с другой – они сдерживают реакции гиперчувствительности, которые нередко осложняют состояние пациентов после тяжелых инфекционных заболеваний.

ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЙ И АДАПТОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ФИТОАДАПТОГЕНОВ

Приведенные выше данные позволяют сделать вывод о том, что ключевым критерием работы ФА является их способность нормализовать нарушенные в ту или другую сторону функции разных органов и систем организма, восстанавливая его гомеостаз [30]. Уникальность адаптогенов растительного происхождения заключается в мягком разнонаправленном воздействии на нейроэндокринно-иммунную регуляцию, которое приводит к коррекции нарушенных во время заболевания физиологических функций. Активированные фитопрепаратами внутриклеточные и внеклеточные адаптивные сигнальные пути изменяют защитную и репарационную способность организма и повышают его неспецифическую устойчивость [64].

Оптимизация работы связанных между собой нервной, иммунной и эндокринной систем и сопряженных с ними патофизиологических механизмов приводит к психоэмоциональной стабилизации, повышению иммунорезистентности, регрессии воспалительных изменений в органах и тканях, улучшению умственной и физической работоспособности организма [10]. Действительно, многочисленными исследованиями было показано, что фитoadаптогены являются эффективным средством от повышенной

утомляемости и слабости у людей в период реконвалесценции и с хроническими заболеваниями [65–67].

Очевидно, что для достижения оптимального воздействия ФА у переболевших COVID-19 пациентов предпочтительнее использовать комбинации адаптогенных растений с учетом наличия взаимоусиливающих фармакологических свойств растений и ведущих патогномических синдромов. Эффективность лечения растительными адаптогенами, используемыми в системе традиционной китайской медицины, была показана более чем у 85% пациентов, перенесших COVID-19 [11]. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности комбинации экстракта корней родиолы розовой, ягод лимонника китайского и корня элеутерококка колючего у пациентов с long COVID-19 выявило, что прием ФА способствовал более быстрому исчезновению болевого синдрома и слабости, уменьшению одышки и увеличению физической активности, коррекции тревожности и депрессивных расстройств. Среди лабораторных показателей отмечалось более выраженное снижение уровня провоспалительного маркера интерлейкина-6 и показателя креатинина, что свидетельствовало о предотвращении прогрессирования почечной недостаточности [68]. Существенное влияние на коррекцию респираторных и иммунных расстройств в постковидном периоде отмечалось при применении корня солодки (*Glycyrrhizae Radix*) [69]. Проведенный нами обзор современных ФА позволит практикующему врачу-клиницисту быстрее сориентироваться в широком многообразии этих растительных средств, оценить их возможности и подобрать оптимальное лечение для каждого конкретного случая. Терапия этими биопрепаратами должна проводиться курсами продолжительностью не менее двух-трех месяцев [10, 11, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами обзор научных данных свидетельствует об уникальности ФА, заключающейся в их мягком разнонаправленном воздействии на нейроэндокринно-иммунную регуляцию, которое приводит к восстановлению нарушенных во время заболевания физиологических функций. Было показано, что растительные адаптогены способствуют уменьшению патологических изменений в легких, обладают антигипоксическим и антиоксидантным эффектом, проявляют психотропные и нейропротекторные свойства, влияют на углеводный обмен и деятельность сердечно-сосудистой системы, поддерживают иммунный гомеостаз и оказывают общее адаптогенное действие. Кроме того, эти биопрепараты усиливают эффективность всей комплексной терапии и позволяют нивелировать побочные эффекты совместно принимаемых синтетических лекарственных препаратов. Для достижения оптимального воздействия ФА у переболевших COVID-19 пациентов предпочтительнее использовать комбинации адаптогенных растений с учетом наличия взаимоусиливающих фармакологических свойств растений и ведущих патогномических синдромов. Использование ФА в лечении пациентов постковидного периода будет способствовать их психоэмоциональной стабилизации, повышению иммунорезистентности, регрессии патологических изменений в органах и тканях, улучшению умственной и физической работоспособности, что в итоге позволит восстановить качество жизни переболевших и сохранить общественное здоровье. 

Поступила / Received 08.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2023

Принята в печать / Accepted 05.09.2023

Список литературы / References

- Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(8):300060520948382. <https://doi.org/10.1177/0300060520948382>.
- Баймухамбетова ДВ, Горина АО, Румянцев МА, Шихалева АА, Эль-Тарави ЯА, Бондаренко ЕД, Капустина ВА, Мунблит ДБ. Постковидное состояние у взрослых и детей. *Пульмонология.* 2021;31(5): 562–570. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>.
- Baimukhambetova DV, Gorina AO, Rumyantsev MA, Shikhaleva AA, El-Taravi YA, Bondarenko ED, Kapustina VA, Munblit DB. Post-COVID condition in adults and children. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):562–570. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>.
- Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021;76(4):399–401. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
- Poletti V, Capozzolo A. Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Era. *Respiration.* 2020;99(6):461–462. <https://doi.org/10.1159/000509558>.
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34–39. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944–955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.
- Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet.* 2020;395(10230):1111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30691-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30691-7).
- Бутко ДЮ, Баранцевич ЕР, Вознюк ИА, Даниленко ЛА, Стариков СМ. Возможности использования в лечении и реабилитации пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями комбинированных лекарственных средств растительного происхождения в условиях пандемии COVID-19. *Академия медицины и спорта.* 2020;1(2):23–27. <https://doi.org/10.15829/2712-7567-2020-2-11>.
- Butko DY, Barantsevich ER, Voznyuk IA, Danilenko LA, Starikov SM. Possibilities of using combined herbal medicines in treatment and rehabilitation of patients with acute respiratory viral infections in conditions of COVID-19 pandemic. *Academy of Medicine and Sport.* 2020;1(2):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/2712-7567-2020-2-11>.
- Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ. *Адаптогены растительного происхождения.* Ставрополь: Изд-во СтГМУ; 2017. 150 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?idn=yqxhdv>.
- Li Y, Li J, Zhong D, Zhang Y, Zhang Y, Guo Y et al. Clinical practice guidelines and experts' consensus of traditional Chinese herbal medicine for novel coronavirus (COVID-19): protocol of a systematic review. *Syst Rev.* 2020;9(1):170. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01432-4>.
- Chen PS, Chiu WT, Hsu PL, Lin SC, Peng IC, Wang CY, Tsai SJ. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):63. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00658-7>.
- Li YN, He J, Zhang J, Shi YX, Guo LB, Peng ZC et al. Existing knowledge on *Euphorbia fischeriana* Steud. (*Euphorbiaceae*): Traditional uses, clinical applications, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *J Ethnopharmacol.* 2021;275:114095. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114095>.

14. Kosakowska O, Bączek K, Przybył JL, Pióro-Jabrucka E, Czupa W, Synowicz A et al. Antioxidant and Antibacterial Activity of Roseroot (*Rhodiola rosea* L.) Dry Extracts. *Molecules*. 2018;23(7):1767. <https://doi.org/10.3390/molecules23071767>.
15. Lan KC, Chao SC, Wu HY, Chiang CL, Wang CC, Liu SH, Weng TI. Salidroside ameliorates sepsis-induced acute lung injury and mortality via downregulating NF- κ B and HMGB1 pathways through the upregulation of SIRT1. *Sci Rep*. 2017;7(1):12026. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12285-8>.
16. Tang H, Gao L, Mao J, He H, Liu J, Cai X et al. Salidroside protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis: activation of Nrf2-antioxidant signaling, and inhibition of NF- κ B and TGF- β 1/Smad-2/-3 pathways. *Cell Stress Chaperones*. 2016;21(2):239–49. <https://doi.org/10.1007/s12192-015-0654-4>.
17. Shahzad M, Shabbir A, Wojcikowski K, Wohlmut H, Gobe GC. The Antioxidant Effects of Radix Astragalii (Astragalus membranaceus and Related Species) in Protecting Tissues from Injury and Disease. *Curr Drug Targets*. 2016;17(12):1331–1340. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150907104742>.
18. Zhang R, Xu L, An X, Sui X, Lin S. Astragalus polysaccharides attenuate pulmonary fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition and NF- κ B pathway activation. *Int J Mol Med*. 2020;46(1):331–339. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4574>.
19. Zhou Y, Men L, Sun Y, Wei M, Fan X. Pharmacodynamic effects and molecular mechanisms of lignans from *Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.), a current review. *Eur J Pharmacol*. 2021;892:173796. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173796>.
20. Zhong S, Bai LP, Liu XD, Cai DY, Yau LF, Huang CQ, Zhang JQ, Lai KF, Zhong NS. Cough Inhibition Activity of *Schisandra chinensis* in Guinea Pigs. *J Med Food*. 2021;24(4):348–357. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.4824>.
21. Tian M, Li LN, Zheng RR, Yang L, Wang ZT. Advances on hormone-like activity of *Panax ginseng* and ginsenosides. *Chin J Nat Med*. 2020;18(7):526–535. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(20\)30063-7](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(20)30063-7).
22. Kim JH, Yi YS, Kim MY, Cho JY. Role of ginsenosides, the main active components of *Panax ginseng*, in inflammatory responses and diseases. *J Ginseng Res*. 2017; 41(4): 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.004>.
23. Irfan M, Kim M, Rhee MH. Anti-platelet role of Korean ginseng and ginsenosides in cardiovascular diseases. *J Ginseng Res*. 2020;44(1):24–32. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.05.005>.
24. Kim DS, Irfan M, Sung YY, Kim SH, Park SH, Choi YH et al. *Schisandra chinensis* and *Morus alba* Synergistically Inhibit In Vivo Thrombus Formation and Platelet Aggregation by Impairing the Glycoprotein VI Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:7839658. <https://doi.org/10.1155/2017/7839658>.
25. Gan XT, Karmazyn M. Cardioprotection by ginseng: experimental and clinical evidence and underlying mechanisms. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(9):859–868. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0192>.
26. Chen X, Wang Q, Shao M, Ma L, Guo D, Wu Y et al. Ginsenoside Rb3 regulates energy metabolism and apoptosis in cardiomyocytes via activating PPAR α pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019;120:109487. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109487>.
27. Liu Z, Song L, Zhang P, Cao Z, Hao J, Tian Y et al. Ginsenoside Rb1 exerts antiarrhythmic effects by inhibiting INa and ICaL in rabbit ventricular myocytes. *Sci Rep*. 2019;9(1):20425. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57010-9>.
28. Wang M, Wang RY, Zhou JH, Xie XH, Sun GB, Sun XB. Calenduloside E Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury through Regulation of AMPK and Mitochondrial OPA1. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:2415269. <https://doi.org/10.1155/2020/2415269>.
29. Yu L, Qin Y, Wang Q, Zhang L, Liu Y, Wang T et al. The efficacy and safety of Chinese herbal medicine, *Rhodiola* formulation in treating ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2014;22(4):814–825. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.05.001>.
30. Бочарова ОА, Карпова РВ, Бочаров ЕВ, Вершинская АА, Барышниковая МА, Казеев ИВ и др. Фитоадпатогены в биотерапии опухолей и гериатрии (часть 1). *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;19(2):13–21. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21>.
31. Bocharova OA, Karpova RV, Bocharov EV, Vershinskaya AA, Baryshnikova MA, Kazeev IV et al. Phytoadaptogens in biotherapy of tumors and geriatrics (Part 1). *Russian Journal of Biotherapy*. 2020;19(2):13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21>.
32. Shiokawa Y, Miyauchi-Wakuda S, Kagota S, Maruyama-Fumoto K, Yamada S, Shinozuka K. *Acanthopanax senticosus* Induces Vasorelaxation via Endothelial Nitric Oxide-Dependent and -Independent Pathways. *Planta Med*. 2019;85(13):1080–1087. <https://doi.org/10.1055/a-0978-5214>.
33. Li F, Zhang N, Wu Q, Yuan Y, Yang Z, Zhou M et al. Syringin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload through the attenuation of autophagy. *Int J Mol Med*. 2017;39(1):199–207. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2824>.
34. Nishida M, Kondo M, Shimizu T, Saito T, Sato S, Hirayama M et al. Antihyperlipidemic effect of *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim) Harms leaves in high-fat-diet fed mice. *J Sci Food Agric*. 2016;96(11):3717–3722. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7557>.
35. Xing SS, Yang XY, Zheng T, Li WJ, Wu D, Chi JY et al. Salidroside improves endothelial function and alleviates atherosclerosis by activating a mitochondria-related AMPK/P13K/Akt/eNOS pathway. *Vascul Pharmacol*. 2015;72:141–52. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.07.004>.
36. Hwang KA, Hwang YJ, Song J. Cholesterol-lowering effect of *Aratia elata* (Miq.) Seem via the activation of SREBP-2 and the LDL receptor. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(10):630–635. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.06.007>.
37. Ghaeminia M, Rajkumar R, Koh HL, Dawe GS, Tan CH. Ginsenoside Rg1 modulates medial prefrontal cortical firing and suppresses the hippocampo-medial prefrontal cortical long-term potentiation. *J Ginseng Res*. 2018;42(3):298–303. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.03.010>.
38. Song Y, Yang CJ, Wang ZB, Zhao N, Feng XS, Meng FH. Chemical constituents of *Eleutherococcus sessiliflorus* extract and its sedative-hypnotic effect. *Nat Prod Res*. 2017;31(17):1995–2000. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1272106>.
39. Cayer C, Ahmed F, Filion V, Saleem A, Cuerrier A, Allard M et al. Characterization of the anxiolytic activity of *Nonavik Rhodiola rosea*. *Planta Med*. 2013;79(15):1385–91. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350709>.
40. Jin Y, Cui R, Zhao L, Fan J, Li B. Mechanisms of *Panax ginseng* action as an antidepressant. *Cell Prolif*. 2019;52(6):e12696. <https://doi.org/10.1111/cpr.12696>.
41. Amsterdam JD, Panossian AG. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine*. 2016;23(7):770–83. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.02.009>.
42. Tan J, Luo J, Meng C, Jiang N, Cao J, Zhao J. Syringin exerts neuroprotective effects in a rat model of cerebral ischemia through the FOXO3a/NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107268. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107268>.
43. Zhang M, Xu L, Yang H. *Schisandra chinensis* Fructus and Its Active Ingredients as Promising Resources for the Treatment of Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1970. <https://doi.org/10.3390/ijms19071970>.
44. Rajabian A, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Therapeutic potential of *Panax ginseng* and its constituents, ginsenosides and gintonin, in neurological and neurodegenerative disorders: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(1):55–72. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1556258>.
45. Liu H, Lv P, Zhu Y, Wu H, Zhang K, Xu F et al. Salidroside promotes peripheral nerve regeneration based on tissue engineering strategy using Schwann cells and PLGA: in vitro and in vivo. *Sci Rep*. 2017;7:39869. <https://doi.org/10.1038/srep39869>.
46. Seto SW, Chang D, Jenkins A, Bensoussan A, Kiat H. Angiogenesis in Ischemic Stroke and Angiogenic Effects of Chinese Herbal Medicine. *J Clin Med*. 2016;5(6):56. <https://doi.org/10.3390/jcm5060056>.
47. Yamachi Y, Ge YW, Yoshimatsu K, Komastu K, Kuboyama T, Yang X, Tohda C. Memory Enhancement by Oral Administration of Extract of *Eleutherococcus senticosus* Leaves and Active Compounds Transferred in the Brain. *Nutrients*. 2019;11(5):1142. <https://doi.org/10.3390/nu11051142>.
48. Juřica J, Koupčá T. *Rhodiola rosea* and its neuropsychotropic effects. *Ceska Slov Farm*. 2016;65(3):87–93. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854435/>.
49. Xu M, Zhang X, Ren F, Yan T, Wu B, Bi K et al. Essential oil of *Schisandra chinensis* ameliorates cognitive decline in mice by alleviating inflammation. *Food Funct*. 2019;10(9):5827–5842. <https://doi.org/10.1039/c9fo00058e>.
50. Zhang Z, Zhang L, Xu H. Effect of *Astragalus polysaccharide* in treatment of diabetes mellitus: a narrative review. *J Tradit Chin Med*. 2019;39(1):133–138. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186034/>.
51. Mosbah H, Chahdoura H, Kammoun J, Hmila MB, Louati H, Hammami S et al. *Rhaponticum acule* (L) DC essential oil: chemical composition, in vitro antioxidant and enzyme inhibition properties. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2145-5>.
52. Zhou P, Xie W, He S, Sun Y, Meng X, Sun G, Sun X. Ginsenoside Rb1 as an Anti-Diabetic Agent and Its Underlying Mechanism Analysis. *Cells*. 2019;8(3):204. <https://doi.org/10.3390/cells8030204>.
53. Sun C, Chen Y, Li X, Tai G, Fan Y, Zhou Y. Anti-hyperglycemic and anti-oxidative activities of ginseng polysaccharides in STZ-induced diabetic mice. *Food Funct*. 2014;5(5):845–848. <https://doi.org/10.1039/c3fo60326a>.
54. Niu CS, Chen LJ, Niu HS. Antihyperglycemic action of *rhodiola*-aqueous extract in type1-like diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:20. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-20>.
55. Saito T, Nishida M, Saito M, Tanabe A, Eitsuka T, Yuan SH et al. The fruit of *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation by modulation of liver adenosine monophosphate-activated protein kinase activity and lipogenic gene expression in high-fat diet-fed obese mice. *Nutr Res*. 2016;36(10):1090–1097. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.09.004>.
56. Hashimoto T, Okada Y, Yamanaoka A, Ono N, Uryu K, Maru I. The effect of *eleutherococcus senticosus* on metabolism-associated protein expression in 3T3-L1 and C2C12 cells. *Phys Act Nutr*. 2020;24(3):13–18. <https://doi.org/10.20463/pan.2020.0016>.
57. Тусупбекова ГА, Рахметова АМ, Молдакарызова АЖ, Алшынкева ГК, Тулеуханов СТ, Ашимханова ГС, Кударинова АС. Основные свойства

- иммуномодулирующих фитопрепаратов и эффективность их применения. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2019;(1):484–487. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-svoystva-immunomoduliruyuschih-fitopreparatov-i-effektivnost-ih-primeneniya>.
- Tusupbekova GA, Rakhmetova AM, Moldakaryzova AJ, Alshynbekova GK, Tuleukhanov ST, Ashimkhanova GS, Kudarinova AS. Main properties of immunomodulatory phytopreparations and the effectiveness of their application. *Vestnik KazNMU*. 2019;(1):484–487. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-svoystva-immunomoduliruyuschih-fitopreparatov-i-effektivnost-ih-primeneniya>.
57. Panossian A, Brendler T. The Role of Adaptogens in Prophylaxis and Treatment of Viral Respiratory Infections. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(9):236. <https://doi.org/10.3390/ph13090236>.
58. Кривошеева ЕМ, Фефелова ЕВ, Кохан СТ. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов. *Фундаментальные исследования*. 2011;(6):85–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nqwodl>.
- Krivosheeva EM, Fefelova EV, Kokhan ST. Spectrum of pharmacological activity of plant adaptogens. *Fundamental Research*. 2011;(6):85–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/nqwodl>.
59. Kim DH. Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins. *J Ginseng Res*. 2018;42(3):255–263. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.04.011>.
60. Lau KM, Yue GG, Chan YY, Kwok HF, Gao S, Wong CW, Lau CB. A review on the immunomodulatory activity of *Acanthopanax senticosus* and its active components. *Chin Med*. 2019;14:25. <https://doi.org/10.1186/s13020-019-0250-0>.
61. Graczyk F, Orzechowska B, Franz D, Strzemski M, Verpoorte R, Załuski D. The intratumor from the *Eleutherococcus senticosus* fruits affects the innate immunity in human leukocytes: From the ethnomedicinal use to contemporary evidence-based research. *J Ethnopharmacol*. 2021;268:113636. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113636>.
62. Xu X, Li P, Zhang P, Chu M, Liu H, Chen X, Ge Q. Differential effects of *Rhodiola rosea* on regulatory T cell differentiation and interferon- γ production in vitro and in vivo. *Mol Med Rep*. 2016;14(1):529–536. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5278>.
63. Song H, Park J, Choi K, Lee J, Chen J, Park HJ et al. Ginsenoside Rf inhibits cyclooxygenase-2 induction via peroxisome proliferator-activated receptor gamma in A549 cells. *J Ginseng Res*. 2019;43(2):319–325. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.11.007>.
64. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1401(1):49–64. <https://doi.org/10.1111/nyas.13399>.
65. Arring NM, Millstine D, Marks LA, Nail LM. Ginseng as a Treatment for Fatigue: A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. 2018;24(7):624–633. <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0361>.
66. Lekomtseva Y, Zhukova I, Wacker A. *Rhodiola rosea* in Subjects with Prolonged or Chronic Fatigue Symptoms: Results of an Open-Label Clinical Trial. *Complement Med Res*. 2017;24(1):46–52. <https://doi.org/10.1159/000457918>.
67. Yang DK, Lee SJ, Adam GO, Kim SJ. *Aralia continentalis* kitagawa Extract Attenuates the Fatigue Induced by Exhaustive Exercise through Inhibition of Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5):379. <https://doi.org/10.3390/antiox9050379>.
68. Karosanidze I, Kiladze U, Kirtadze N, Giorgadze M, Amashukeli N, Parulava N et al. Efficacy of Adaptogens in Patients with Long COVID-19: A Randomized, Quadruple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):345. <https://doi.org/10.3390/ph15030345>.
69. Ang L, Lee HW, Kim A, Lee MS. Herbal medicine for the management of COVID-19 during the medical observation period: A review of guidelines. *Integr Med Res*. 2020;9(3):100465. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100465>.
70. Brendler T, Al-Harrasi A, Bauer R, Gafner S, Hardy ML, Heinrich M et al. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytother Res*. 2021;35(6):3013–3031. <https://doi.org/10.1002/ptr.7008>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Санькова, Д.Ф. Меситская, Д.А. Андреев

Написание текста – М.В. Санькова

Обзор литературы – М.В. Санькова, А.В. Саньков

Редактирование – М.В. Санькова, Д.Ф. Меситская, Д.А. Андреев

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.А. Андреев

Contribution of authors:

Article concept – Maria V. Sankova, Dinara F. Mesitskaya, Denis A. Andreev

Text development – Maria V. Sankova

Literature review – Maria V. Sankova, Aleksey V. Sankov

Editing – Maria V. Sankova, Dinara F. Mesitskaya, Denis A. Andreev

Final article version approval – Denis A. Andreev

Информация об авторах:

Санькова Мария Вячеславовна, стажер-исследователь, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; sankov@yandex.ru

Меситская Динара Фератовна, к.м.н., врач-кардиолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; aranid980@gmail.com

Андреев Денис Анатольевич, д.м.н., профессор, врач-кардиолог, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dennan@mail.ru

Саньков Алексей Вячеславович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; A.V.Sankov@yandex.ru

Information about the authors:

Maria V. Sankova, Research Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; sankov@yandex.ru

Dinara F. Mesitskaya, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; aranid980@gmail.com

Denis A. Andreev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiologist, Head of Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dennan@mail.ru

Aleksey V. Sankov, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; A.V.Sankov@yandex.ru

Немедикаментозные технологии в комплексной терапии хронического аденоидита

А.В. Солодовник , <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, anna-solodovnik@yandex.ru

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

А.А. Хлестова, <https://orcid.org/0009-0001-6142-4216>, Chlestova@bk.ru

М.А. Устимова, <https://orcid.org/0009-0007-0852-1168>, mariaustimova@gmail.com

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

Резюме

Введение. В детской оториноларингологии хронический аденоидит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний и обуславливает поиск эффективных методов лечения. В связи с этим представляется интерес к изучению применения в комплексной терапии дополнительных физиотерапевтических методов воздействия.

Цель. Повысить эффективность лечения хронического аденоидита у детей с использованием в комплексной терапии низкочастотной ультразвуковой кавитации в сочетании с фотохромотерапией.

Материалы и методы. Обследованы 104 пациента с хроническим аденоидитом в возрасте от 3 до 15 лет. Рандомизацией методом конвертов пациенты разделены на три группы в зависимости от проводимого лечения: группу контроля, группу с применением к общепринятой терапии только низкочастотной ультразвуковой кавитации и группу в сочетании с фотохромотерапией – ежедневно в течение семи дней с продолжительностью одного сеанса пять минут. Сравнительная оценка показателей осуществлялась до начала терапии (0-й день) и на 7-й день лечения. Оценивалось состояние носоглотки с помощью гибкого назофарингоскопа, а также структуры среднего уха и слуховой трубы при проведении акустической импедансометрии.

Результаты. Отмечено уменьшение размеров глоточной миндалины у пациентов с III степенью гипертрофии аденоидов на 46% в сравнении с группой контроля при использовании только низкочастотной ультразвуковой кавитации и на 54% в группе, где была добавлена фотохромотерапия. Отделяемое из поверхности глоточной миндалины слизисто-гнойного характера уменьшилось на 18 и 21%, гнойного – на 40 и 41% соответственно по сравнению с группой контроля. Положительный эффект во второй группе был на 3,3 раза выше [ДИ 0,75; 14,6] по сравнению с контрольной группой, а в сочетании с фотохромотерапией в 3,6 раза [ДИ 0,85; 15,5].

Выводы. Включение низкочастотной ультразвуковой кавитации и фотохромотерапии в комплексное лечение хронического аденоидита позволяет в более ранние сроки достичь положительных результатов и сократить число аденотомий.

Ключевые слова: хронический аденоидит, низкочастотная ультразвуковая кавитация, фотохромотерапия, воспаление

Для цитирования: Солодовник АВ, Коркмазов АМ, Хлестова АА, Устимова МА. Немедикаментозные технологии в комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет.* 2023;17(20):200–208. <https://doi.org/10.21518/ms2023-287>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-drug technologies in the complex therapy of chronic adenoiditis

Anna V. Solodovnik , <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, anna-solodovnik@yandex.ru

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

Anastasia A. Khlestova, <https://orcid.org/0009-0001-6142-4216>, Chlestova@bk.ru

Maria A. Ustimova, <https://orcid.org/0009-0007-0852-1168>, mariaustimova@gmail.com

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

Abstract

Introduction. In pediatric otorhinolaryngology, chronic adenoiditis is one of the most common diseases and leads to the search for effective methods of treatment. In this regard, it is of interest to study the use of additional physiotherapeutic methods of influence in complex therapy.

Objective. To increase the effectiveness of the treatment of chronic adenoiditis in children using low-frequency ultrasonic cavitation in combination with photochromotherapy in complex therapy.

Materials and methods. 104 patients with chronic adenoiditis aged 3 to 15 years were examined. By randomization by the envelope method, patients were divided into 3 groups depending on the treatment: the control group, the group with the use of only low-frequency ultrasonic cavitation as conventional therapy, and the group in combination with photochromotherapy, daily for seven days with a duration of one session of five minutes. Comparative evaluation of indicators was carried

out before the start of therapy (day 0) and on the 7th day of treatment. The state of the nasopharynx was assessed using a flexible nasopharyngoscope, as well as the structure of the middle ear and auditory tube during acoustic impedancemetry. **Results.** There was a decrease in the size of the pharyngeal tonsil in patients with grade III adenoid hypertrophy by 46%, compared with the control group using only low-frequency ultrasonic cavitation, and by 54% in the group where photochromotherapy was added. Mucopurulent discharge from the surface of the pharyngeal tonsil decreased by 18% and 21%, purulent by 40% and 41%, respectively, compared with the control group. The positive effect in the second group was 3.3 times higher [CI 0.75; 14.6] compared with the control group, and in combination with photochromotherapy it was 3.6 times higher [CI 0.85; 15.5].

Conclusions. The inclusion of low-frequency ultrasonic cavitation and photochromotherapy in the complex treatment of chronic adenoiditis makes it possible to achieve positive results earlier and reduce the number of adenotomies.

Keywords: chronic adenoiditis, low-frequency ultrasonic cavitation, photochromotherapy, inflammation

For citation: Solodovnik AV, Korkmazov AM, Khlestova AA, Ustimova MA. Non-drug technologies in the complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-287>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных вопросов в детской оториноларингологии, вызывающих озабоченность, который отмечал в своих трудах М.Р. Богомилский десятилетием ранее (2013 г.), является высокая частота встречаемости хронического аденоидита (ХА), гипертрофии глоточной и небных миндалин, достигающих до 62% в структуре лор-патологии [1]. К настоящему времени сохраняется не только частота, но и тенденция к росту заболеваемости ХА [2–4]. Так, согласно резолюции ведущих экспертов по проблемам патологии лимфоидного кольца в 2020 г., среднестатистические показатели хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова – Вальдейера в детской популяции по Российской Федерации составили 345,9 человек на 100 тыс. населения [5, 6]. Лидирующее место при этом занимают хронический аденоидит (ХА) и гипертрофия глоточной миндалины, достигая до 35,3% у детей в возрасте до семи лет [7–10]. Связано это прежде всего непосредственным контактом ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани глоточного кольца с триггерным воздействием окружающей среды с первого вдоха после рождения. Постоянный контакт с внешней средой потенцирует лимфоэпителиальную ткань миндалин к формированию адекватного иммунного ответа [11–14]. Как правило, частые простудные заболевания, вирусная персистенция, вторичная микробная контаминация, не вовремя вылеченные острые воспалительные заболевания приводят к развитию ХА и сопутствующих заболеваний близрасположенных органов (евстахиит, риносинусит, тонзиллит, отит и т. д.) [15–19]. Часто возникают случаи, когда некорректно выбранная выжидательная тактика, например, при экссудативном среднем отите на фоне ХА приводит к адгезивным процессам в барабанной полости [20–23]. Вялотекущий длительный воспалительный процесс приводит к формированию хронического гнойного отита с деструкцией костных структур височной кости, которое может завершиться хирургическими вмешательствами, развитием тугоухости и инвалидностью [24–27].

Исходя из этого и учитывая важное значение глоточной миндалины (ГМ) в формировании у ребенка на этапах онтогенетического развития локального и общего иммунитета, поиск эффективных методов лечения ХА сохраняет свою актуальность [28–31]. Основной целью консервативной терапии ХА и его осложнений все еще является купирование воспаления глоточной миндалины и повышение иммунологической реактивности организма [1, 32–36]. Из медикаментозных методов лечения ХА широко используются ирригационные и элиминационные технологии солевыми растворами различных концентраций, мукоактивные препараты, топические иммуномодуляторы, лизаты бактерий, антибиотики по показаниям и т. д. [37–40]. В этом контексте физиотерапевтические процедуры у детей с ХА применяются для улучшения микроциркуляции и локальной гемодинамики, оказания лимфодренирующего, иммуномодулирующего и противовоспалительного эффектов на лимфоидную ткань глоточной миндалины. Кроме того, отдельные виды физиотерапевтического воздействия на глоточную миндалину, например, низкочастотная ультразвуковая кавитация и фотохромотерапия, не угнетают локальную микробиоту носоглотки, потенцируют активацию эндогенных пептидов в составе иммунокомпетентных клеток, не вызывают развитие аллергических реакций, легкодоступны, просты в обращении [41–44].

Низкочастотный ультразвук (НУЗ), создающий кавитированный раствор, – один из эффективных физических способов лечения аденоидита, неинвазивен и безопасен [45–47]. Исследователями получены убедительные доказательства противовоспалительного эффекта НУЗ-кавитации, основной механизм которого, по их мнению, связан с изменением цитокинов и сигнальных путей в очаге воспаления, повышением фагоцитарной активности лейкоцитов и уровня неспецифической защиты клеток [48, 49]. Интересным представляется возможность изучения использования НУЗ-кавитации в комбинации с фотохромотерапией в лечении ХА. Получаемый лечебный эффект, НУЗ-кавитации и фотохромотерапии связан прежде всего с оказываемыми физико-химическими воздействиями (тепловая, химическая, механическая и т. д.)

на поврежденные ткани. Отличительной особенностью указанного физиотерапевтического воздействия является возможность регулировать генерируемые энергии фотонов с определенной длиной волны оптического излучения и частотные характеристики ультразвукового излучения во взаимодействии электромагнитного поля индивидуально. Такой подход повышает трансформацию полученной энергии к поврежденным тканям. Это объясняет отдельные моменты пусковых звеньев биофизических, физико-химических и биологических процессов, связанных с возбуждением или нагреванием тканей, определяющих специфичность их лечебных эффектов [50, 51].

Таким образом, возможность использования вышеизложенных технологий представляется актуальным и перспективным направлением в лечении оториноларингологических заболеваний, в т. ч. хронического аденоидита.

Цель. Повысить эффективность лечения хронического аденоидита у детей с использованием в комплексной терапии НУЗ-кавитации с фотохромотерапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 104 пациента с верифицированным диагнозом хронического аденоидита и гипертрофией аденоидов II, III степени. В процессе осмотра детей и постановки диагноза использовали классификацию А. Лихачева согласно клиническим рекомендациям. В гендерном распределении больше участвовало мальчиков ($n = 75$) в возрасте от 4 до 25 лет. Отбор пациентов проводился на поликлиническом приеме в процессе изучения анамнеза заболевания, общеклинического осмотра, трансназальной эндоскопии носоглотки, использования дополнительных инструментальных, лучевых, лабораторных методов исследования. В основную группу были включены дети с хроническим аденоидитом, имеющие абсолютные показания к проведению аденотомии и отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с гипертрофией аденоидов. В анамнезе детей отмечались неоднократные курсы консервативной терапии (ирригационно-элиминационной, топической антибактериальной, муколитической) и отсутствие положительного эффекта от проводимого лечения. При подготовке к плановому оперативному вмешательству у всех пациентов было выявлено обострение хронического аденоидита.

Обследуемые пациенты путем рандомизации были разделены на три группы с использованием методом конвертов. Группы исследования и группа контроля были между собой сопоставимы по полу и возрасту. Первую контрольную группу ($n = 34$) составили дети с хроническим аденоидитом, которым не проводилось воздействие физическими методами на лимфоидную ткань глоточной миндалины, в качестве консервативной терапии они получали орошение слизистой оболочки полости носа и носоглотки изотоническим солевым раствором 1–2 раза в день в течение 7 дней. Из групп исследования: пациенты 2-й группы ($n = 33$), помимо орошения слизистой оболочки полости носа и носоглотки изотоническим солевым

раствором 1–2 раза в день, получали воздействие НУЗ-кавитацией на лимфоидную ткань глоточной миндалины в течение 7 дней; другая группа исследования; пациенты 3-й группы ($n = 37$) после орошения слизистой оболочки полости носа и носоглотки изотоническим солевым раствором (1–2 раза в день) использовали НУЗ в сочетании с фотохромотерапией (ФХТ) в течение 7 дней. Оценку полученных результатов проводили перед началом (0-й день) и после окончания лечения на 7-й день.

Инструментальный осмотр состоял из передней риноскопии, фарингоскопии, отоскопии, пальпации регионарных лимфатических узлов (подчелюстных, передних и задних шейных, ретромандибулярных), а также перкуссии лицевого скелета. Назофарингоскопию по необходимости проводили с использованием гибкого оптоволоконного технологического оборудования Otopront (Германия) диаметром 2,7 мм, жестких торцевых эндоскопов Storz (Германия) такого же диаметра. Для оценки состояния среднего уха и слуховой трубы у детей применялась акустическая импедансометрия с помощью анализатора среднего уха Titan (Interacoustics, Дания). Интерпретация тимпанометрических кривых проводилась по классификации J. Jerger.

Техника выполнения низкочастотной ультразвуковой кавитации

Использовали аппарат «УЗОЛ-01 “Ч” КАВИТАР Фотохром» по разработанной нами методике. На блоке управления аппарата устанавливали необходимые параметры ультразвуковых колебаний: частота в непрерывном резонансном режиме $28,4 \pm 0,1$ кГц, амплитуда регулировалась в пределах 20–50 мкм. Процедура проводилась сидя, пациент располагался напротив врача. В резервуар прибора заливался рабочий раствор (0,9% NaCl) – 50 мл, который перед началом работы подогревался автоматически до 33 °С. Температурный режим выбран в соответствии с тем, что при длительной работе титановый ультразвуковой концентратор нагревается и температура рабочего раствора на выходе из наконечника достигает $37–38$ °С, что является наиболее комфортным и физиологичным для человека. Струя жидкости направлялась по дну полости носа, прерывно, с продолжительностью одного нажатия до 10 с, при этом пациент держал голову ровно, не запрокидывая назад. После завершения каждого цикла орошения пациент наклонял голову вниз, чтобы остатки раствора удалить из полости носа в лоток пассивным стеканием жидкости. Продолжительность одного сеанса составляет пять минут (время орошения учитывается на приборе во время каждого цикла). Количество процедур 7. Параметры прибора стандартизированы производителем и применялись в соответствии с инструкцией. Кавитационный аэрозоль распространяется в длину до 23 см, что является достаточным для достижения труднодоступных отделов полости носа и носоглотки, обеспечивая элиминацию с поверхности слизистой оболочки патологического экссудата. Возраст пациентов не оказывает влияние на изменение параметров прибора.

Техника выполнения фотохромотерапии

В процессе проведения ФХТ как оптимальный вариант, исходя из источников литературы, нами была выбрана светодиодная матрица красного цвета (длина волны 630 ± 10 нм). Мощность излучения составила (P_{max}) 890 мВт в непрерывном режиме с 5-минутным таймингом с общей дозой облучения за одну процедуру 3 Дж/см² (3000 мДж/см²). Предлагаемый к использованию красный свет имеет глубину проникновения до 2–3 см и позволяет максимально эффективно стимулировать локальную микроциркуляцию глоточной миндалины, улучшить гемодинамику, потенцировать фагоцитарную активность и антилообразование, уменьшить болевой синдром и блокировать воспалительные реакции.

Во время эндоскопического исследования определяли архитектуру полости носа и носоглотки. Пациент располагался сидя напротив врача. Светодиод диаметром 2 мм вводился по дну полости носа по очереди через правую и левую половину на глубину 3–4 см от преддверия, во время процедуры пациент дышал через рот. Продолжительность одной процедуры, включая воздействие на обе половины полости носа, 3 мин. Курс лечения 7 процедур.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием лицензионной программы SPSS Statistics 19.0. Рассчитывались абсолютная и относительная частота (в %) для номинальных данных. Сравнение групп по полученным результатам проводилось с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. При получении более 20% значений в количестве ячеек таблицы сопряженности с ожидаемой частотой меньше 5 применялся более точный критерий Фишера. Критический уровень значимости равен 0,05. При попарном сравнении двух групп статистически значимыми отличия считались при $p < 0,017$ (с учетом поправки Бонферрони). Для оценки эффективности проводимой терапии рассчитывали относительный риск.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоскопическое исследование носоглотки выявило у всех пациентов выраженный отек лимфоидной ткани глоточной миндалины, сглаженность лакун, а также позволило оценить характер отделяемого на поверхности глоточной миндалины (табл. 1).

- **Таблица 1.** Характер отделяемого на поверхности глоточной миндалины в исследуемых группах, $n = 104$ (абс., %)
- **Table 1.** The nature of discharge on the surface of the pharyngeal tonsil in the studied groups, $n = 104$ (abs. parts, %)

Характер отделяемого из глоточной миндалины	Контрольная группа (1-я группа), $n = 34$		Группа исследования УЗОЛ (2-я группа), $n = 33$		Группа исследования УЗОЛ + ФХТ (3-я группа), $n = 37$		Значимость, p Критерий χ^2
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Гнойное отделяемое	17 (50%)	15 (44%)	15 (46%)	2 (6%)	17 (46%)	2 (5%)	До лечения $p = 0,920$; после лечения $p < 0,001$
Слизистое отделяемое	11 (32%)	11 (32%)	12 (36%)	6 (18%)	13 (35%)	5 (14%)	
Отсутствует отделяемое	6 (18%)	8 (24%)	6 (18%)	25 (76%)	7 (19%)	30 (81%)	
Значимость, критерий Уилкоксона	$p = 0,305$		$p < 0,001$		$p < 0,001$		

До начала проводимой терапии во всех исследуемых группах не выявлено статистически значимых отличий по распределению пациентов в зависимости от размеров глоточной миндалины по отношению к сошнику ($p = 0,962$). Так, до начала лечения у 17 (16%) детей было выявлено ГА II степени от общего количества обследуемых, 87 (84%) детей с ГА III степени. При осмотре на 7-й день после лечения в группе, где применялась только НУЗ-кавитация, в комплексной терапии у детей с III степенью ГА во 2-й группе отмечено достоверное уменьшение размеров миндалин на 46% ($n = 15$) по сравнению с периодом до лечения. В то же время значительно лучший результат получен у 20 детей (54%) третьей группы с использованием НУЗ-кавитации в сочетании с ФХТ, что подтверждено статистически значимой разницей ($p = 0,035$). Полученная высокая клиническая эффективность подтверждает оказываемое противовоспалительное и противоотечное действие НУЗ-кавитации как в монотерапии, так и в сочетании с ФХТ на структуры лимфоидного кольца у детей с ХА.

Отсутствие статистически значимых отличий в исследуемых группах ($p = 0,920$) при сопоставлении данных до начала терапии подтверждает в большей степени схожую клиническую картину ХА. Значительное уменьшение слизисто-гнойного отделяемого на поверхности глоточной миндалины к концу проведенного курса лечения отмечено у детей 2-й группы исследования с применением в комплексной терапии НУЗ-кавитации и составило 40%, а слизистого – 18% относительно контрольной группы и по сравнению с периодом до использования НУЗ-кавитации ($p < 0,001$). Лучшие результаты получены в 3-й группе детей с применением НУЗ-кавитации в сочетании с фотохромотерапией, и отмечено уменьшение гнойного отделяемого на 41% и до 21% слизистого на поверхности миндалины ($p < 0,001$). В контрольной группе гнойное отделяемое уменьшилось лишь на 6%. Таким образом, с одной стороны, подтверждается описанный в литературе бактерицидный эффект НУЗ-кавитации и, с другой стороны, повышение элиминационной активности и восстановление дренажной функции, обусловленной явлением кавитации. Так, к концу лечения во 2-й группе, где применялась в дополнение к консервативной терапии только НУЗ-кавитация, у 58% детей прекратилось патологическое отделяемое на поверхности аденоидных вегетаций. Лучший результат получен

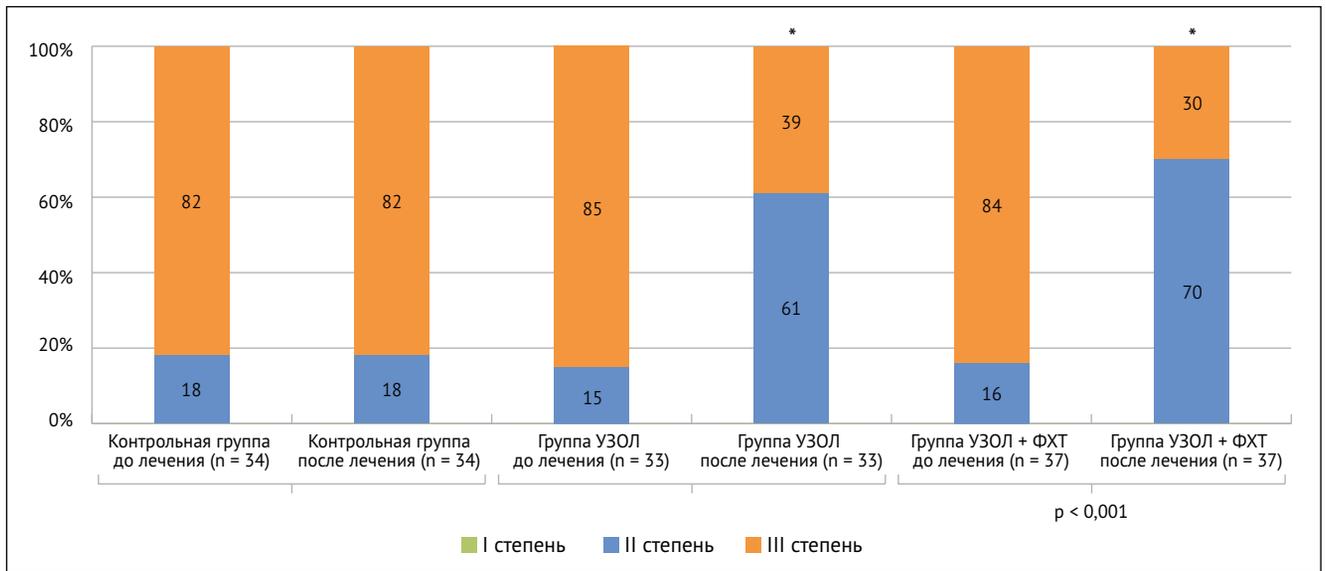
в 3-й группе, где НУЗ-кавитация сочеталась в комплексе с ФХТ и достигла 62% ($n = 23$, $p < 0,001$). Таким образом, полученные результаты эндоназофарингоскопии констатируют достаточно высокую эффективность НУЗ-кавитации и в большей степени, когда она сочетается с ФХТ в красном оптическом диапазоне.

Статистически значимые отличия по распределению пациентов в зависимости от размеров глоточной миндалины по отношению к сошнику до начала проводимого лечения в исследуемых группах не выявлены ($p = 0,962$). Так, до начала лечения у 16% ($n = 17$) от общего количества обследуемых детей выявлена гипертрофия аденоидов II степени и у 84% ($n = 87$) III степени соответственно. К концу курса лечения (7 дней) во 2-й группе, где применялась НУЗ-кавитация, размеры глоточной миндалины уменьшились на 46% ($n = 15$) и у детей с III степенью гипертрофии на 54% ($n = 20$) соответственно. Полученная статистически значимая разница ($p = 0,035$) подтверждает высокую клиническую эффективность описанных методов воздействия на структуры лимфоглоточного кольца, проявляющуюся противовоспалительным действием и уменьшением размеров глоточной миндалины при ХА (рис. 1).

Таким образом, использование НУЗ-кавитационного орошения носоглотки в комплексной терапии ХА в виде монотерапии и в сочетании с ФХТ, в комплексном лечении ХА у детей позволяет в более ранние сроки добиться уменьшения размеров глоточной миндалины и купировать воспаление.

Согласно клиническим рекомендациям всем пациентам с ГА с целью объективной оценки состояния структур среднего уха была проведена акустическая импедансометрия. До начала терапии у детей с ХА в исследуемых группах регистрировались тимпанограммы с типом «А», «С». Статистически значимых различий до начала лечения в исследуемых группах не было выявлено ($p = 0,913$) (табл. 2). При бинауральной оценке учитывалась тимпанограмма с наиболее выраженным нарушением вентиляции барабанной полости. Большая доля пациентов с тимпанограммой типа «С» свидетельствует о нарушении вентиляции слуховой трубы за счет блока устья слуховой трубы гипертрофированными аденоидными вегетациями. В контрольной группе нарушения аэрации барабанной полости обнаружены у 15 (44%) обследованных пациентов данной группы, во 2-й группе (УЗОЛ) – у 16 (48%), в 3-й группе (УЗОЛ + ФХТ) – у 18 (49%) человек.

● **Рисунок 1.** Динамика степени гипертрофии аденоидов на фоне проводимой терапии ($n = 104$)
 ● **Figure 1.** Dynamics of the degree of adenoid hypertrophy during therapy ($n = 104$)



Данные приведены в % от абсолютного числа пациентов в каждой из исследуемых групп.
 * Статистически значимые отличия от контрольной группы, различия достоверны при $p \leq 0,05$.

● **Таблица 2.** Динамика показателей акустической импедансометрии в сравниваемых группах, $n = 104$ (абс., %)
 ● **Table 2.** Dynamics of acoustic impedance measurements in the compared groups, $n = 104$ (absolute hours, %)

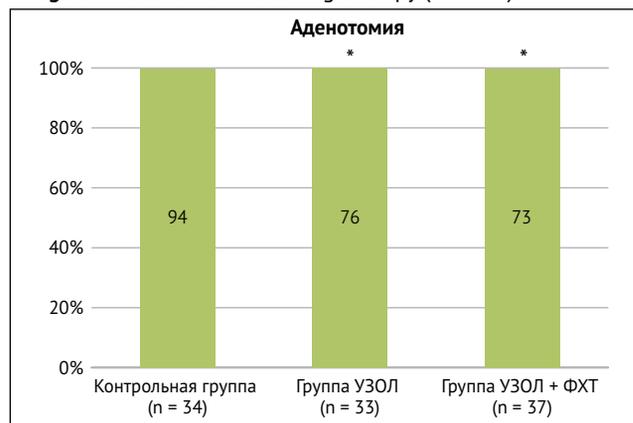
Акустическая импедансометрия	Контрольная группа (1-я группа), $n = 34$		Группа исследования УЗОЛ (2-я группа), $n = 33$		Группа исследования УЗОЛ + ФХТ (3-я группа), $n = 37$		Значимость, p Критерий χ^2
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Тимпанограмма типа «А»	19 (56%)	19 (56%)	17 (52%)	22 (67%)	19 (51%)	23 (62%)	До лечения $p = 0,913$; после лечения $p = 0,660$
Тимпанограмма типа «С»	15 (44%)	15 (44%)	16 (48%)	11 (33%)	18 (49%)	14 (38%)	
Значимость, критерий Уилкоксона	$p = 0,656$		$p = 0,132$		$p = 0,248$		

К 7-му дню проводимой терапии отмечено сокращение количества пациентов с тимпанограммами типа «С»: во 2-й группе (УЗОЛ) – на 5 (15%) человек, в 3-й группе (УЗОЛ + ФХТ) – на 4 (11%) человека относительно показателей до начала проводимого физического воздействия в исследуемых группах. Увеличилось число больных с тимпанограммами типа «А» во 2-й и 3-й группах исследования, что свидетельствует о восстановлении проходимости слуховой трубы на фоне купирования воспалительного процесса в тканях аденоидных вегетаций под воздействием проводимого лечения. Статистически значимых изменений между группами не обнаружено ($p = 0,660$), возможно, из-за короткого периода наблюдения пациентов. Согласно дизайну исследования, контрольное измерение осуществлялось на 7-е сут. по окончании проводимой терапии, и при более длительном наблюдении результаты оказались бы статистически значимыми, но данный анализ не входил в задачи нашей работы.

По окончании курса лечения ХА в исследуемых группах оценивали эффективность проведенной консервативной терапии на основании комплексной оценки состояния пациентов, включающей динамику жалоб, клинко-эндоскопического осмотра и результатов акустической импедансометрии. Во 2-й группе исследования (УЗОЛ) отсутствовали показания к проведению оперативного вмешательства со стороны глоточной миндалины у 8 (24%) пациентов. В 3-й группе исследования (УЗОЛ + ФХТ) у 10 (27%) человек отмечалось значительное улучшение в улучшении носового дыхания, уменьшении размеров аденоидных вегетаций, восстановлении аэрации барабанной полости на фоне купирования признаков воспаления в глоточной миндалине, что позволило избежать выполнения оперативного вмешательства – аденотомии. В контрольной группе исследования отсутствовали показания к хирургическому вмешательству со стороны глоточной миндалины у 2 (6%) человек. Среди пациентов контрольной группы прооперировано 32 (94%) человека, во 2-й группе исследования (УЗОЛ) – 25 (76%), в 3-й группе (УЗОЛ + ФХТ) – 27 (73%) ($p = 0,05$) (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Частота исхода на фоне проводимой терапии (n = 104)

● **Figure 2.** Outcome rate during therapy (n = 104)



Данные приведены в % от абсолютного числа пациентов в каждой из исследуемых групп.
* Статистически значимые отличия от контрольной группы, различия достоверны при $p \leq 0,05$

В группе с использованием в комплексной терапии НУЗ-кавитации положительный эффект от лечения в 3,3 раза [ДИ 0,75; 14,6] выше по сравнению с контрольной группой, а в сочетании с фотохромотерапией в 3,6 раза [ДИ 0,85; 15,5]. В качестве положительного эффекта оценивалось отсутствие проведения аденотомии.

Таким образом, наименьшее количество детей с показаниями к проведению аденотомии после проведенного курса лечения отмечено во 2-й и 3-й группах исследования.

ВЫВОДЫ

Включение в комплексное лечение немедикаментозных методов физического воздействия (НУЗ-кавитации как в монотерапии, так и в комбинации с фотохромотерапией) позволяет сократить число оперативных вмешательств на органах лимфоглоточного кольца – глоточной миндалине.



Поступила / Received 08.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.07.2023

Принята в печать / Accepted 07.08.2023

Список литературы / References

- Богомильский МР. Аденоиды. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(3):61–64. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-46682013314>. Bogomil'sky MR. Adenoids. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;(3):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-46682013314>.
- Преображенская ЮС, Дроздова МВ, Рязанцев СВ. Этиологические аспекты хронической патологии лимфопителлиального глоточного кольца у детей на современном этапе. *Медицинский совет*. 2021;(18):100–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-100-105>. Preobrazhenskaya YuS, Drozdova MV, Ryzantsev SV. Etiological aspects of chronic pathology of the lymphopitellial pharyngeal ring in children at the present stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-100-105>.
- Янов ЮК, Кривопапов АА, Тузиков НА, Шнайдер НА, Насырова РФ, Щербук АЮ и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):103–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>. Yanov YuK, Krivopalov AA, Tuzikov NA, Shnaider NA, Nasyrova RF, Shcherbuk AYU et al. The assessment of specialized otorhinolaryngological care quality. *Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(1):103–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>.
- Янов ЮК, Кривопапов АА, Тузиков НА, Шнайдер НА, Насырова РФ, Щербук АЮ и др. Возможности и перспективы применения автоматизированной технологии экспертизы качества медицинской помощи в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2019;18(2):85–94. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-85-94>. Yanov YuK, Krivopalov AA, Tuzikov NA, Shnaider NA, Nasyrova RF, Shcherbuk AYU et al. The possibilities and prospects of the use of automated techniques of medical care quality assessment in otorhinolaryngology. *Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(2):85–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-85-94>.
- Абдулкеримов ХТ, Алексеенко СИ, Артюшкин СА, Владимирова ТЮ, Гарашченко ТИ, Гуров АВ и др. Резолюция Совета экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по проблемам патологии лимфоглоточного кольца. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):127–130. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?ysclid=ll-4womr4am163850516&id=42384540>. Abdulkirimov HT, Alekseenko SI, Artyushkin SA, Vladimirova TYU, Garashchenko TI, Gurov AV et al. Resolution of the Council of Experts

- of the National Medical Association of Otorhinolaryngologists on the Pathology of the Lymphopharyngeal Ring. *Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(1):127–130. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=144womr4am163850516&id=42384540>.
6. Гизингер ОА, Кормазов МЮ, Щетинин СА. Анамнестические особенности детей с хроническим аденоидитом. *Российская оториноларингология*. 2017;3(88):24–29. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-24-29>. Gizinger OA, Korkmazov MYu, Shchetinin SA. Anamnestic features of children with chronic adenoiditis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2017;3(88):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-24-29>.
 7. Thornton R, Richmond P, Vijayasekaran S, Rigby P, Wiertsema S, Coates H. A New Disease Paradigm – Mucosal and stromal intracellular bacteria in the upper respiratory tract. *Laryngoscope*. 2009;119(Suppl. 3):322. <https://doi.org/10.1002/lary.21588>.
 8. Крюков АИ, Зайратьянц ОВ, Царапкин ГЮ, Ивойлов АЮ, Кучеров АГ, Товмасын АС и др. Возрастные особенности сосудистой организации аденоидной ткани. *Морфологические ведомости*. 2017;25(2):32–36. Режим доступа: <https://www.morpholetter.com/jour/article/view/24>. Kryukov AI, Zayrat'yants OV, Tsarapkin GYu, Ivoilov AYU, Kucherov AG, Tovmasyan AS et al. Age features of the vascular organization of the adenoid tissue. *Morphological Newsletter*. 2017;25(2):32–36. (In Russ.) Available at: <https://www.morpholetter.com/jour/article/view>.
 9. Щетинин СА, Кормазов МЮ, Гизингер ОА, Коченгина СА, Сокол ЕВ. Эффективность терапии хронического аденоидита у детей проживающих в городе Челябинске по результатам передней активной риноманометрии и цитокинового профиля смывов с поверхности глоточной миндалины. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2015;3(30):59–62. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943297>. Shchetinin SA, Korkmazov MYu, Gizinger OA, Kochengina SA, Sokol EV. The effectiveness of the treatment of chronic adenoiditis in children living in the city of Chelyabinsk according to the results of anterior active rhinomanometry and the cytokine profile of washings from the surface of the pharyngeal tonsil. *Vestnik Chelyabinskoy Oblastnoy Klinicheskoy Bol'nitsy*. 2015;3(30):59–62. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943297>.
 10. Дроздова МВ, Преображенская ЮС, Тырнова ЕВ, Ларионова СН. Особенности этиологической диагностики лимфопролиферативного синдрома у детей. *РМЖ*. 2018;10(II):63–67. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_etiologicheskoy_dagnostiki_limfoproliferativnogo_sindroma_u_detej. Drozdova MV, Preobrazhenskaya YuS, Tyrnova EV, Larioнова SN. Features of etiological diagnosis of lymphoproliferative syndrome in children. *RMJ*. 2018;10(II):63–67. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_etiologicheskoy_dagnostiki_limfoproliferativnogo_sindroma_u_detej.
 11. Acar GÖ, Cansz H, Duman C, Öz B, Cigerciogullar E. Excessive reactive lymphoid hyperplasia in a child with persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy. *J Craniofac Surg*. 2011;22(4):1413–1415. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31821cc528>.
 12. Гизингер ОА, Кормазов МЮ, Щетинин СА. Иммуностимулирующая терапия при хроническом аденоидите у детей. *Врач*. 2015;(9):25–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24260171>. Gizinger OA, Korkmazov MYu, Shchetinin SA. Immunostimulating therapy for chronic adenoiditis. in children. *Vrach*. 2015;(9):25–28. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24260171>.
 13. Прохоров ЕВ, Толстикова ЕА, Педенко АВ, Бурбело ЕН. Состояние иммунологической резистентности и эффективность профилактики и лечения осложнений ОРВИ у детей. *Медицинские новости*. 2006;(3):127–129. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=113>. Prokhorov EV, Tolstikova EA, Pedenko AV, Burbelo EN. The state of immunological resistance and the effectiveness of the prevention and treatment of complications of acute respiratory viral infections in children. *Meditsinskie Novosti*. 2006;(3):127–129. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=113>.
 14. Кормазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Кормазов АМ, Корнова НВ, Рязанцев СВ. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>. Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Ryzantsev SV. Separate indicators of immunological reactivity in surgical alteration of ENT organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>.
 15. Зенаишвили РД, Малихина ДД. Оптимизация лечения хронического аденоидита с учетом микробиоты носоглотки. *Российская оториноларингология*. 2018;1(92):54–58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-54-58>. Zenaishvili RD, Malychina DD. Optimization of chronic adenoiditis treatment with account of nasopharyngeal microbiota. *Russian Otorhinolaryngology*. 2018;1(92):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-54-58>.
 16. Шестакова ИВ. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000–2015 гг.: успех или провал? *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(3):11–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnaya-zabolevaemost-v-rossiyskoy-federatsii-v-2000-2015-gg-uspeh-ili-proval>. Shestakova IV. The infectious diseases morbidity in the Russian Federation, 2000–2015: success or failure? *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(3):11–20. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnaya-zabolevaemost-v-rossiyskoy-federatsii-v-2000-2015-gg-uspeh-ili-proval>.
 17. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Кормазов АМ, Корнова НВ, Белошангин АС. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;16(8):79–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>. Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM, Smirnov AA. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
 18. Renner B, Mueller CA, Shephard A. Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflammation Research*. 2012;61(10):1041–1052. <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0540-9>.
 19. Зырянова КС, Кормазов МЮ, Дубинец ИД. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний лор-органов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013; (3):27–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>. Zyryanova KS, Korkmazov MYu, Dubinets ID. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of diseases of ENT organs in children. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(3):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>.
 20. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Кормазов АМ, Смирнов АА. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;16(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>. Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM, Smirnov AA. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
 21. Талибов АХ, Кормазов МЮ, Ленгина МА, Кривопапов АА, Гришаев НВ. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(4):29–41. <https://doi.org/10.14529/hsm210404>. Talibov AKh, Korkmazov MYu, Lengina MA, Krivopalov AA, Grishaev NV. Personalized approach to improving the quality of life and psychophysical readiness of weightlifters through the correction of sensory and vasomotor disorders of ENT organs. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(4):29–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm210404>.
 22. Рязанцев СВ, Кривопапов АА, Еремин СА, Шамкина ПА. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений. *РМЖ*. 2019;8(II):55–59. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnyh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovyh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy/?ysclid=ll519p9ms7392294800. Ryzantsev SV, Krivopalov AA, Eremin SA, Shamkina PA. Topical antibiotic therapy in the treatment of inflammatory diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and the prevention of complications. *RMJ*. 2019;8(II):55–59. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnyh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovyh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy/?ysclid=ll519p9ms7392294800.
 23. Кривопапов АА, Рязанцев СВ, Шамкина ПА. Комплексная терапия острого среднего отита и профилактика гнойно-воспалительных осложнений. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(9):88–92. Режим доступа: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/8f0/88-92.pdf>. Krivopalov AA, Ryzantsev SV, Shamkina PA. Complex therapy of acute otitis media and pyoinflammatory complications prevention. *RMJ. Russian Medical Inquiry*. 2019;(9):88–92. (In Russ.) Available at: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/8f0/88-92.pdf>.
 24. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Учаев ДА, Ангелович МС. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):44–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>. Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinititsky AI, Uchaev DA, Angelovich MS. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients

- with chronic suppurative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(5):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2020850514>.
25. Зырянова КС, Дубинец ИД, Ершова ИЕ, Кормазов МЮ. Стартовая терапия острого среднего отита у детей. *Врач*. 2016;(1):43–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/startovaya-terapiya-ostrogosrednego-otita-u-detey/viewer>. Zyryanova KS, Dubinets ID, Ershova IE, Korkmazov MYu. Starting therapy for acute otitis media in children. *Vrach*. 2016;(1):43–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/startovaya-terapiya-ostrogosrednego-otita-u-detey/viewer>.
 26. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Кормазов АМ, Смирнов АА, Горбунов АВ. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом по данным ЛОР-отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5 Suppl.):64–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285725&ysclid=151rybrnb802268472>. Dubinets ID, Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Smirnov AA, Gorbunov AV. Comparative analysis of the nature and dynamics of surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the ENT department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(5 Suppl.):64–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285725&ysclid=151rybrnb802268472>.
 27. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Даньшова ЕИ, Скирпичников ИН, Мокина МВ, Мирзагаалиев ДМ. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет*. 2021;(18):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>. Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitsky AI, Danshova EI, Skirpichnikov IN, Mokina MV, Mirzagaliev DM. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
 28. Преображенская ЮС, Дроздова МВ. Особенности лечения пациентов с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца, осложненной развитием экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2014;(3):89–90. Режим доступа: https://lor-nii.ru/upload/iblock/5b3/j_3_2014.pdf. Preobrazhenskaya YuS, Drozdova MV. Features of the treatment of patients with pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring complicated by the development of exudative otitis media. *Russian Otorhinolaryngology*. 2014;(3):89–90. (In Russ.) Available at: https://lor-nii.ru/upload/iblock/5b3/j_3_2014.pdf.
 29. Кормазов МЮ, Солодовник АВ, Кормазов АМ, Ленгина МА. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет*. 2021;(18):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>. Korkmazov MYu, Solodovnik AV, Korkmazov AM, Lengina MA. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
 30. Дроздова МВ, Очиллов РТ, Тырнова ЕВ, Артюшкин СА. Нарушения в системе гемостаза при плановых операциях у детей с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца. *Российская оториноларингология*. 2013;(6):39–44. Режим доступа: https://lor-nii.ru/upload/iblock/476/j_6_2013.pdf. Drozdova MV, Ochilov RT, Tyrnova EV, Artyushkin SA. Disorders of the hemostasis system during surgery at the children with lymph epithelial pharyngeal ring chronic pathology. *Russian Otorhinolaryngology*. 2013;(6):39–44. (In Russ.) Available at: https://lor-nii.ru/upload/iblock/476/j_6_2013.pdf.
 31. Терскова НВ, Камзалакова НИ, Вахрушев СГ, Смбалян АС. Характеристика клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с хроническим аденоидитом. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(4):10–14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-4668201342?ysclid=151zpkohp95835278>. Terskova NV, Kamzalakova NI, Vakhrushev SG, Smbatyan AS. Characterization of cellular and humoral immunity in children with chronic adenoiditis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;(4):10–14. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-4668201342?ysclid=151zpkohp95835278>.
 32. Русецкий ЮЮ, Латышева ЕН, Спиранская ОА, Пашкова АЕ, Малавина УС. Иммунологические последствия и риски аденотомии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(2):73–76. <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>. Rusetsky YuYu, Latysheva EN, Spiranskaya OA, Pashkova AE, Mal'yavina US. The immunological consequences and risks of adenoidectomy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(2):73–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>.
 33. Гизингер ОА, Щетинин СА, Кормазов МЮ, Никушкина КС. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач*. 2015;(7):56–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24719835>. Gizinger OA, Shchetinin SA, Korkmazov MYu, Nikushkina KS. Ozonated oil in the combination therapy of adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;(7):56–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24719835>.
 34. Кормазов МЮ, Кормазов АМ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Кривопапов АА. Особенности альтернативного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189–200. <https://doi.org/10.14529/hsm210223>. Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, Lengina MA, Krivopalov AA. Features of the alternative effect of impulse noise on the auditory analyzer in athletes: prognosis, correction and prevention. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm210223>.
 35. Marzouk H, Aynehchi B, Thakkar P, Abramowitz T, Goldsmith A. The utility of nasopharyngeal culture in the management of chronic adenoiditis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(10):1413–1415. <https://doi.org/10.1016/j.jiporl.2012.06.012>.
 36. Coulthard CE. The Disinfectant and Antiseptic Properties of Amyl-meta-cresol. *Br J Exp Pathol*. 1931;12(5):331–336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048245>.
 37. Imberti R, De Gregori S, Lisi L, Navarra P. Influence of the oral dissolution time on the absorption rate of locally administered solid formulations for oromucosal use: the flurbiprofen lozenges paradigm. *Pharmacology*. 2014;94(3–4):143–147. <https://doi.org/10.1159/000367663>.
 38. Зырянова КС, Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Солодовник АВ. Дифференцированный подход к лечению экссудативного среднего отита с применением мукорегулирующей терапии в детском возрасте. *Российская оториноларингология*. 2014;2(69):31–34. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21338641>. Zyryanova KS, Dubinets ID, Korkmazov MYu, Solodovnik AV. Differentiated approach to the treatment of exudative otitis media using mucoregulatory therapy in childhood. *Russian Otorhinolaryngology*. 2014;2(69):31–34. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21338641>.
 39. Кормазов МЮ, Зырянова КС, Белашангин АС. Оценка клинической эффективности фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике рецидивов острых риносинуситов у детей г. Челябинска. *Медицинский совет*. 2016;(7):90–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>. Korkmazov MYu, Zyryanova KS, Beloshangin AS. Evaluation of the clinical efficacy of a phytotherapeutic drug in the treatment and prevention of recurring acute rhinosinusitis in children of Chelyabinsk. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
 40. Нестерова КИ, Нестерова АА. Анализ влияния метода лечения аденоидита на микробиоценоз носоглотки у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(4):56–60. <https://doi.org/10.17116/otorino201580456-60>. Nesterova KI, Nesterova AA. The analysis of the influence of the adenoiditis treatment by different methods on the nasopharyngeal microbiocenosis in the children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(4):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580456-60>.
 41. Кормазов МЮ. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10334405&ysclid=152f3inznm722840451>. Korkmazov MYu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10334405&ysclid=152f3inznm722840451>.
 42. Кормазов МЮ, Корнова НВ, Чиньков НА. Характер цефалгий при острых и хронических синуситах, их влияние на качество жизни. *Российская оториноларингология*. 2009;2(39):96–101. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mgszbh?ysclid=152hkrm9j430091956>. Korkmazov MYu, Kornova NV, Chinkov NA. The nature of cephalgia in acute and chronic sinusitis, their impact on the quality of life. *Russian Otorhinolaryngology*. 2009;2(39):96–101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mgszbh?ysclid=152hkrm9j430091956>.
 43. Крюков АИ, Гаров ЕВ, Климентов СМ, Сидорина НГ, Кучеров АГ, Мищенко ВВ и др. Применение полупроводниковых светодиодных лазерных генераторов в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):77–82. <https://doi.org/10.17116/otorino2198406177>. Kryukov AI, Garov EV, Klimentov SM, Sidorina NG, Kucherov AG, Mishchenko VV et al. Application of semiconductor LED laser generators in otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(6):77–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2198406177>.
 44. Ленгина МА, Кормазов МЮ, Синицкий АИ. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносептопластике и возможности их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2012;(6):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767&>. Lengina MA, Korkmazov MYu, Sinitsky AI. Biochemical indicators of the stress of the mucous membrane of the cavity at

- rinoseptoplastika and possibility of their correction. *Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(6):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767&>.
45. Вавилова ВП, Караулнова ТА, Крекова НП, Вайман ОА, Милькова ТЮ, Андреева ЕА и др. Обоснование применения бесконтактной ультразвуковой терапии при патологии лимфоларингеального кольца у детей дошкольного возраста. *Российская оториноларингология*. 2010;(3):35–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nuadun?ysclid=ll52me4mdi394050255>. Vavilova VP, Karaulnova TA, Krekova NP, Vayman OA, Milkova TYu, Andreeva EA et al. Rationale for the use of non-contact ultrasound therapy in the pathology of the lymphopharyngeal ring in preschool children. *Russian Otorhinolaryngology*. 2010;(3):35–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nuadun?ysclid=ll52me4mdi394050255>.
 46. Xu M, Wang L, Wu S, Dong Y, Chen X, Wang S et al. Review on experimental study and clinical application of low-intensity pulsed ultrasound in inflammation. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(1):443–462. <https://doi.org/10.21037/qims-20-680>.
 47. Коркмазов МЮ. Теории биорезонанса и возможности его применения в лор-практике. *Российская оториноларингология*. 2009;(2):92–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565166&ysclid=ll52xagq136686563>. Korkmazov MYu. Theory of bioresonance and the possibility of its application in ENT practice. *Russian Otorhinolaryngology*. 2009;(2):92–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565166&ysclid=ll52xagq136686563>.
 48. Коркмазов АМ, Коркмазов МЮ. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>. Korkmazov AM, Korkmazov MYu. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Russian Journal of Immunology*. 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 49. Durgut O, Dikici O. The effect of adenoid hypertrophy on hearing thresholds in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;124:116–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.05.046>.
 50. Мальцева ГС, Дроздова МВ, Рязанцев СВ, Захарова ГП, Безшапочный СБ. Тактика консервативного лечения хронического аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):36–39. <https://doi.org/10.17116/otorino20198402136>. Maltseva GS, Drozdova MV, Ryzantsev SV, Zakharova GP, Bezshapochny SB. Tactics of conservative treatment of chronic adenoiditis in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(2):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198402136>.
 51. Tarantino V, Savaia V, D'Agostino R, Silvestri M, Ciprandi G. Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(3):33–38. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0482>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Солодовник

Написание текста – А.М. Коркмазов

Сбор и обработка литературы – А.А. Хлестова, М.А. Устимова

Статистическая обработка – А.М. Коркмазов, М.А. Устимова

Редактирование – А.В. Солодовник

Contribution of authors:

Study concept and design – Anna V. Solodovnik

Text development – Arsen M. Korkmazov

Collection and processing of literature – Anastasia A. Khlestova, Maria A. Ustimova

Statistical processing – Arsen M. Korkmazov, Maria A. Ustimova

Editing – Anna V. Solodovnik

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Солодовник Анна Валерьевна, аспирант кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; anna-solodovnik@yandex.ru

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

Хлестова Анастасия Александровна, аспирант кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Chlestova@bk.ru

Устимова Мария Александровна, аспирант кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; mariaustimova@gmail.com

Information about the authors:

Anna V. Solodovnik, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; anna-solodovnik@yandex.ru

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

Anastasia A. Khlestova, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Chlestova@bk.ru

Maria A. Ustimova, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; mariaustimova@gmail.com