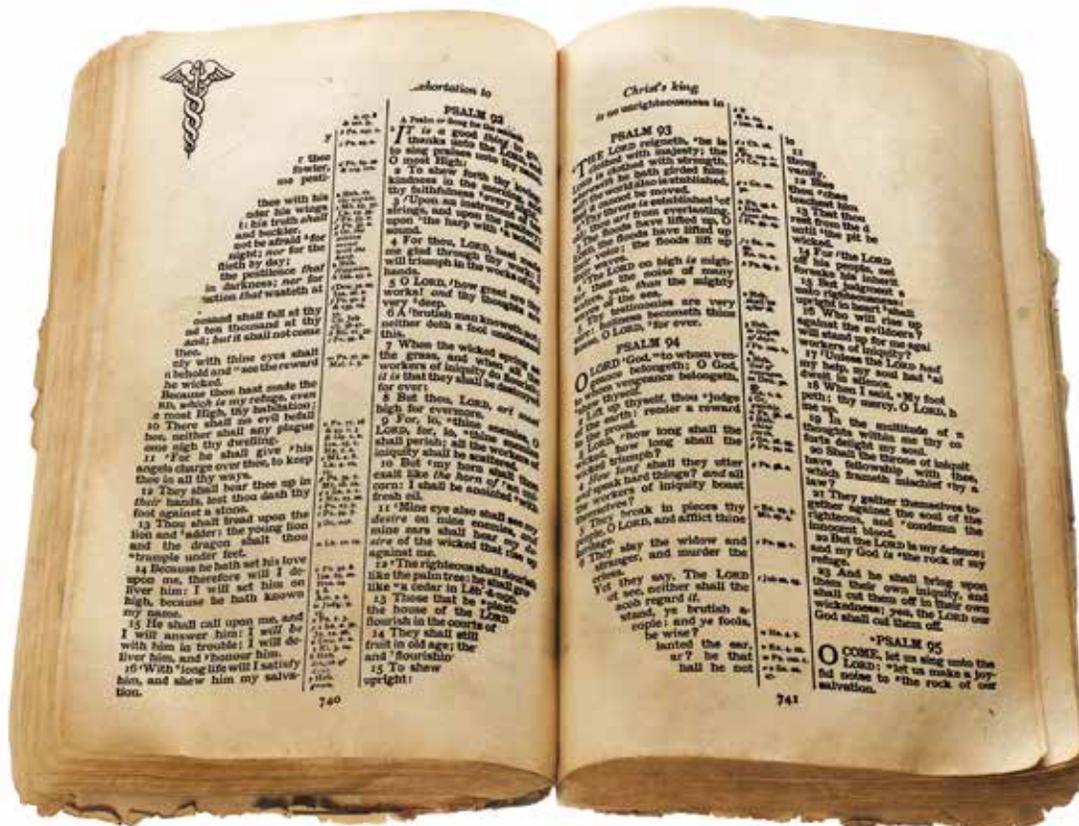




# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 9

## MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ / АЛЛЕРГОЛОГИЯ



**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:**

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 мая 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

**Год основания журнала:** 2007

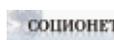
**Периодичность:** 23 выпуска в год

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>	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.04.2024
№4	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.04.2024
№5	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» <i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	31.05.2024
№9	«Пульмонология/Аллергология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.08.2024
№13	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» <i>гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович</i>	31.10.2024
№17	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	31.10.2024
№19	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.11.2024
№20	«Пульмонология/Аллергология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.12.2024
№23	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2024



**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:**

podpiska@remedium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tsesler©

**Address of the founder and editorial office:**

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,  
Moscow, 105082, Russia  
e-mail: remedium@remedium.ru

**Tel./fax:** +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of REMEDIUM GROUP LLC:**

<https://remedium.ru>

**Website of the journal:**

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

The journal is registered with the Federal  
Service for Supervision of Mass Media,  
Telecommunications, and Protection of Cultural  
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –

subscription index 88144.

Russian Post Catalog –

subscription index П5802

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

Reproduction of materials is allowed under  
Creative Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the  
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on

May 31, 2024.

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>	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology/Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology/Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024



## 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 медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

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

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

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

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

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

**Вялова 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Колачек 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*)

**Курушина 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Салухов В.В.**, д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

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

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

**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 Российской общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

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

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

**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*)

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

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

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

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

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

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

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

**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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**I.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, Veltitshev 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. Mikhlin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

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

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

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

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

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

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

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

**S.V. Ryazantsev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

**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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

**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

### Новости. Открытия и события ..... 7

### Хронические заболевания легких

Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Стенер В.А., Авдеев С.Н.  
Роль анти-IgE-терапии в достижении ремиссии  
бронхиальной астмы ..... 9

Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б., Волчков В.А.  
Что изменила антифибротическая терапия  
для пациентов с идиопатическим легочным фиброзом ... 19

Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Захарова И.А.  
Клинический пример назначения индакатерола /  
гликопиррония бромиды пациенту с тяжелой  
хронической обструктивной болезнью легких  
и сопутствующей патологией. .... 27

Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Мержоева З.М.,  
Нуралиева Г.С., Никитина Л.Ю., Берикханов З.Г.-М.  
Случай астматического гранулематоза ..... 32

Коркмазов А.М., Ленгина М.А., Коркмазов М.Ю.,  
Корнова Н.В.  
Влияние таргетной терапии на качество жизни  
пациентов с полипозным риносинуситом  
и коморбидной бронхиальной астмой ..... 38

Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П.,  
Смоленская О.Г., Быкова Г.А., Клячина Е.С.  
Клинико-аллергологическая характеристика  
пациентов с тяжелой бронхиальной астмой  
в региональном регистре и принципы фенотипирования  
для выбора таргетной терапии ..... 47

Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Кондратьева Е.И.,  
Красовский С.А., Лещенко И.В., Игнатова Г.Л.,  
Антонов В.Н., Зайцев А.А., Мержоева З.М., Демко И.В.,  
Куделя Л.М., Киняйкин М.Ф., Зулкарнеев Р.Х.,  
Шульженко Л.В., Трофименко И.Н.,  
Зайкова-Хелимская И.В.  
Использование комбинации гипертонического раствора  
и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в виде  
раствора для ингаляций у пациентов с заболеваниями  
нижних дыхательных путей ..... 62

Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю.  
Тройная фиксированная комбинация препарата  
в терапии пациентов с хронической обструктивной  
болезнью легких ..... 67

Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П., Быкова Г.А.,  
Трошина В.И., Минеева А.Н.  
Прямое сравнительное исследование эффективности  
анти-IgE- и анти-IL4R $\alpha$ -терапии у пациентов с тяжелой  
аллергической и смешанной бронхиальной астмой ..... 74

Мукатова И.Ю., Серикова А.С., Нуралиева Г.С.,  
Авдеев С.Н.  
Эффективность длительной респираторной поддержки  
у пациентки после пульмонэктомии. .... 87

Фурман Е.Г., Хузина Е.А.  
Возрастные особенности выбора ингаляторов  
у детей и подростков с бронхиальной астмой  
и другими заболеваниями органов дыхания. .... 92

Петрухнова М.Ф., Воронкова О.О., Буянова О.Е.,  
Антофеева О.Н., Камалова А.Э., Кожевникова М.В.,  
Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н.  
Важность онконастороженности при дифференциальной  
диагностике воспалительных изменений в легких. .... 100

Коркмазов А.М., Солодовник А.В., Корнова Н.В.,  
Крашенинникова Л.С.  
Влияние хронического аденоидита  
на реактивность бронхолегочной системы,  
возможности немедикаментозной коррекции. .... 108

### COVID-19

Ниженко Т.Н., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Дроздов В.Н.,  
Лапидус Н.И., Пахомова А.Е.  
Влияние левелимаба на клинику и динамику биомаркеров  
воспаления у амбулаторных пациентов с легким  
и среднетяжелым течением COVID-19. .... 116

Колесников П.Е., Визель А.А., Абашев А.Р., Давыдова Л.В.  
Синдром усталости после перенесенной инфекции  
COVID-19: итоги личных наблюдений ..... 124

Николаева Н.А., Воронкова О.О., Глухова С.М.,  
Нагорная П.А., Рогова Е.Ф., Лишута А.С.,  
Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н.  
Клиническое наблюдение длительного течения  
инфекции COVID-19 у пациента  
с иммунодефицитным состоянием ..... 133

Неклюдова Г.В., Фан Д.В., Трушенко Н.В., Нуралиева Г.С.,  
Берикханов З.Г., Авдеев С.Н.  
Немая гипоксемия – специфический признак  
COVID-ассоциированной пневмонии? ..... 144

Абдуллаева Г.Б., Кожевникова М.В., Валиулина Д.С.,  
Беленков Ю.Н.  
Сурфактантный протеин D как маркер стойкого  
нарушения диффузионной способности легких  
в отдаленном периоде у пациентов,  
перенесших COVID-19 в тяжелой форме ..... 151

Канаева Т.В., Кароли Н.А.  
Шаговый 6-минутный тест у пациентов,  
госпитализированных с COVID-19 ..... 160

Любимова Е.В., Савлевич Е.Л., Зурочка А.В.,  
Митрофанова Е.С., Курбачева О.М.  
Заболеемость COVID-19 у пациентов с разной  
степенью тяжести полипозного риносинусита. .... 168

### Рациональная фармакотерапия

Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П.  
Внебольничная пневмония в амбулаторных условиях:  
актуальные вопросы антибактериальной терапии. .... 178

Бонцевич Р.А., Рябчикова А.А., Баламутова Т.И.,  
Цыганкова О.В., Компаниец О.Г., Кетова Г.Г., Богданова В.О.,  
Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М.,  
Чухарева Н.А., Пахомов С.П., Максимов М.Л.  
Знания и предпочтения врачей в вопросах  
фармакотерапии беременных с инфекциями  
дыхательных путей: исследование PIKAP ..... 184

Шакирова Г.Р., Гизатуллина Э.Д., Бурчагина А.С.  
Кашель на приеме у врача ..... 194

## Content

### News, discoveries and events ..... 7

### Chronic pulmonary diseases

Trushenko N.V., Lavginova B.B., Stener V.A., Avdeev S.N.  
The role of anti-IgE therapy in achieving remission  
of bronchial asthma. .... 9

Kuzubova N.A., Titova O.N., Skliarova D.B., Volchkov V.A.  
What has antifibrotic therapy changed for patients  
with idiopathic pulmonary fibrosis. .... 19

Ignatova G.L., Antonov V.N., Zakharova I.A.  
Clinical case of indacaterol / glycopyrronium bromide  
prescription in a patient with severe copd  
and concomitant pathology. .... 27

Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M.,  
Nuralieva G.S., Nikitina L.Yu., Berikkhanov Z.G.-M.  
A case of asthmatic granulomatosis. .... 32

Korkmazov A.M., Lengina M.A., Korkmazov M.Yu., Kornova N.V.  
The effect of targeted therapy on the quality of life  
of patients with polypous rhinosinusitis  
and comorbid bronchial asthma. .... 38

Naumova V.V., Belyukov E.K., Kovtun O.P., Smolenskaya O.G.,  
Bykova G.A., Klyachina E.S.  
Clinical and allergological characteristics of patients with  
severe bronchial asthma in the regional registry and  
phenotyping principles for the targeted therapy choice .... 47

Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Kondrateva E.I., Krasovskiy S.A.,  
Leshchenko I.V., Ignatova G.L., Antonov V.N., Zaitsev A.A.,  
Merzhoeva Z.M., Demko I.V., Kudelya L.M., Kinyaykin M.F.,  
Zulkarneev R.H., Shulzhenko L.V., Trofimenko I.N.,  
Zaikova-Khelimskaia I.V.  
Use of inhaled solution of hypertonic saline combined  
with high-molecular-weight hyaluronic acid  
in patients with lower respiratory tract diseases. .... 62

Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu.  
Triple fixed drug combination in the treatment  
of patients with chronic obstructive pulmonary disease .... 67

Naumova V.V., Belyukov E.K., Kovtun O.P., Bykova G.A.,  
Troshina V.I., Mineeva A.N.  
Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4R $\alpha$  therapy  
effectiveness in patients with severe allergic  
and mixed bronchial asthma. .... 74

Mukatova I.Yu., Serikova A.S., Nuralieva G.S., Avdeev S.N.  
The effectiveness of long-term respiratory support  
in a patient after pneumonectomy. .... 87

Furman E.G., Khuzina E.A.  
Age-related features of the choice of inhalers  
in children and adolescents with bronchial asthma  
and other respiratory diseases. .... 92

Petrukhnova M.F., Voronkova O.O., Buyanova O.E.,  
Antyufeeva O.N., Kamalova A.E., Kozhevnikova M.V.,  
Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N.  
The importance of oncological alertness in the differential  
diagnosis of inflammatory changes in the lungs detected  
as a result of differential diagnosis of pneumonia. .... 100

Korkmazov A.M., Solodovnik A.V., Kornova N.V.,  
Krasheninnikova L.S.  
Chronic adenoiditis and its effect on the reactivity  
of the bronchopulmonary system, the possibility  
of non-drug correction. .... 108

### COVID-19

Nizhenko T.N., Shikh E.V., Sizova Z.M., Drozdov V.N.,  
Lapidus N.I., Pakhomova A.E.  
The effect of levilimab on the clinical presentations  
and changes in inflammatory biomarkers in outpatients  
with mild to moderate COVID-19. .... 116

Kolesnikov P.E., Vigel A.A., Abashev A.R., Davydova L.V.  
Fatigue syndrome after COVID-19 infection:  
results of personal observations. .... 124

Nikolaeva N.A., Voronkova O.O., Glukhova S.M., Nagornaya P.A.,  
Rogova E.F., Lishuta A.S., Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N.  
Clinical observation of the long-term course  
of COVID-19 infection in a patient with  
an immunodeficiency condition. .... 133

Neklyudova G.V., Fan D.V., Trushenko N.V., Nuralieva G.S.,  
Berikkhanov Z.G., Avdeev S.N.  
Silent hypoxemia – A specific sign of COVID-associated  
pneumonia? ..... 144

Abdullaeva G.B., Kozhevnikova M.V., Valiulina D.S.,  
Belenkov Yu.N.  
Surfactant protein D as a marker of persistent impairment  
of the lungs diffusion capacity in the long-term period  
in patients who had suffered from severe COVID-19. .... 151

Kanaeva T.V., Karoli N.A.  
6-minute walk test in patients hospitalized  
with COVID-19. .... 160

Lyubimova E.V., Savlevich E.L., Zurochka A.V.,  
Mitrofanova E.L., Kurbacheva O.M.  
Incidence of coronavirus disease (COVID-19)  
in patients with different degrees of chronic  
rhinosinusitis with nasal polyps. .... 168

### Rational pharmacotherapy

Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P.  
Community-acquired pneumonia in outpatients:  
topical issues of antibacterial therapy. .... 178

Bontsevich R.A., Ryabchikova A.A., Balamutova T.I.,  
Tsygankova O.V., Kompaniets O.G., Ketova G.G.,  
Bogdanova V.O., Batisheva G.A., Nevzorova V.A.,  
Martynenko I.M., Chukhareva N.A., Pakhomov S.P.,  
Maximov M.L.  
Physicians' knowledge and preferences regarding  
pharmacotherapy of pregnant women  
with respiratory tract infections: research PIKAP. .... 184

Shakirova G.R., Gizatullina E.D., Burchagina A.S.  
Cough at the doctor's office. .... 194

# Роль анти-IgE-терапии в достижении ремиссии бронхиальной астмы

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

**Б.Б. Лавгинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

**В.А. Стенер**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1714-3342>, Valeria.stener@yandex.ru

**С.Н. Авдеев**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

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

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

## Резюме

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, при этом примерно у 10% пациентов она протекает в тяжелой форме. У 70–80% пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы имеются признаки воспаления 2-го типа (Т2), которое клинически определяется как увеличение количества эозинофилов в крови и дыхательных путях. Появление генно-инженерных биологических препаратов позволило пересмотреть цель терапии бронхиальной астмы от контроля до достижения ремиссии, которая включает контроль симптомов, отсутствие обострений, стабилизацию функциональных показателей и нормализацию биомаркеров при отсутствии терапии системными глюкокортикоидами. Клинические исследования показали, что терапия генно-инженерными биологическими препаратами может уменьшать частоту обострений бронхиальной астмы, снижать потребность в поддерживающей терапии системными глюкокортикоидами, уменьшать симптомы, улучшать качество жизни, что в итоге позволяет добиться ремиссии заболевания у 19,6–31,6% пациентов. Предикторами субоптимального ответа на биологическую терапию были высокий индекс массы тела, госпитализация в отделение интенсивной терапии и наличие тяжелых обострений бронхиальной астмы в анамнезе, а также исходно более выраженные клинические симптомы заболевания. Наиболее выраженный эффект от терапии омализумабом был получен у пациентов с атопической тяжелой бронхиальной астмой, симптомы и обострения которой клинически ассоциированы с аллергической сенсibilizацией, подтвержденной положительными результатами кожного prick-тестирования и (или) серологического определения аллерген-специфических IgE, повышенным уровнем Т2-биомаркеров. В настоящей публикации представлены последние данные о ремиссии бронхиальной астмы: концепция, основные критерии, а также роль генно-инженерных биологических препаратов в ее достижении.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ремиссия, генно-инженерные биологические препараты, омализумаб, Т2-фенотип

**Для цитирования:** Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Стенер ВА, Авдеев СН. Роль анти-IgE-терапии в достижении ремиссии бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2024;18(9):9–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-169>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The role of anti-IgE therapy in achieving remission of bronchial asthma

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

**Baina B. Lavginova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

**Valeria A. Stener**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1714-3342>, Valeria.stener@yandex.ru

**Sergey N. Avdeev**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

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

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

## Abstract

Bronchial asthma is one of the most common respiratory diseases, and follows a severe clinical course in 10% of patients. 70–80% of patients with severe asthma have signs of type 2 (T2) inflammation, which is clinically defined as an increase in blood and airways eosinophil counts. The emergence of genetically engineered biological drugs has made it possible to review the purpose of asthma therapy, that is, achieving remission instead of disease control, which includes managing the symptoms, absence of exacerbations, stabilization of functional parameters and normalization of biomarkers in the absence of therapy with systemic glucocorticoids. Clinical studies have shown that therapy with genetically engineered biological drugs can reduce the frequency of asthma exacerbations, decrease the need for maintenance therapy with systemic glucocorticoids, relieve symptoms, improve quality of life, which results in achieving a disease remission in 19.6–31.6% of patients. Predictors of suboptimal response to biological therapy were a high body mass index, admission to the intensive care unit and a history of severe asthma exacerbations, as well as initially more severe clinical manifestations of the disease. The most pronounced

effect of omalizumab therapy was observed in patients with atopic severe asthma showing symptoms and exacerbations that are clinically associated with allergic sensitization confirmed by positive results of skin prick testing and (or) identification of serological allergen-specific IgE, elevated levels of T2 biomarkers. This publication presents the latest data on asthma remission: the concept, basic criteria, as well as the role of genetically engineered biological drugs in achieving a remission.

**Keywords:** bronchial asthma, remission, genetically engineered biological drugs, omalizumab, T2 phenotype

**For citation:** Trushenko NV, Lavginova BB, Stener VA, Avdeev SN. The role of anti-IgE therapy in achieving remission of bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-169>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, при этом у 10% пациентов заболевание протекает в тяжелой форме [1, 2]. Внедрение в клиническую практику новых таргетных методов лечения БА предоставило возможность переосмыслить цель терапии от контроля до ремиссии заболевания. Концепция контроля БА, основанная на текущем контроле симптомов и будущем риске неблагоприятных исходов, безусловно, имеет важнейшую практическую ценность. Существуют четкие критерии оптимального контроля симптомов пациента за последние 4 нед., в то же время нет четких целей по контролю симптомов в течение более длительных промежутков времени и по минимизации будущего риска. Это осложняется большим количеством факторов риска неблагоприятных исходов и тем, что некоторые из них не поддаются коррекции<sup>1</sup> [3, 4]. Достижение ремиссии БА часто представляется клиницистам слишком амбициозной задачей. Однако учитывая разработку и внедрение новых методов терапии БА, вопрос о том, является ли ремиссия достижимой целью лечения БА, становится злободневным. Исследования по спонтанной ремиссии у пациентов с БА демонстрируют, что клиническая и полная ремиссия достижима у некоторых подгрупп пациентов. Кроме того, достижение ремиссии БА становится возможным при использовании новых методов и схем лечения [5].

Крайне важно четко определить критерии достижения ремиссии БА. Несмотря на то что среди научного сообщества был достигнут консенсус относительно общего определения ремиссии и ее критериев, сохраняются некоторые разногласия относительно роли и продолжительности терапии во время ремиссии и концепции ремиссии воспалительного процесса [2]. До текущего момента ремиссия БА описывалась только как спонтанное прекращение активности заболевания, а не как терапевтическая цель. В то же время внедрение достижения ремиссии как цели лечения БА привело бы к разработке более четких критериев эффективности современных методов лечения БА и могло бы в будущем изменить парадигму лечения БА [3].

У 70–80% пациентов с тяжелой формой БА имеются признаки воспаления 2-го типа (Т2), которое клинически определяется как увеличение количества эозинофилов

в крови и дыхательных путях, повышенный уровень фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO) и повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE) [6]. Биологические препараты, нацеленные на Т2-цитокиновый путь воспаления, снизили потребность в пероральных глюкокортикоидах (ГКС) и произвели революцию в лечении тяжелой БА настолько, что возникла необходимость в определении цели лечения, отражающей ремиссию или стабильность заболевания при лечении [7].

В текущем обзоре представлена современная концепция ремиссии БА, основные критерии ее достижения и описание роли моноклональных IgE-антител в достижении ремиссии заболевания.

## КОНЦЕПЦИЯ РЕМИССИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Оценка заболевания БА должна основываться как на объективных, так и на субъективных показателях и включать все ключевые аспекты заболевания, в том числе контроль симптомов, частоту обострений, функцию легких и лабораторные маркеры воспаления. Идеальное определение ремиссии астмы должно учитывать текущую тяжесть ее симптомов, частоту недавних обострений и их риск в будущем, а также включать отсутствие продолжающегося воспаления дыхательных путей и предотвращение ускоренного снижения функции легких и ремоделирования дыхательных путей. Определение должно предполагать достаточную продолжительность оценки БА и учитывать ее врожденную изменчивость, включая сезонность активности заболевания, и быть пригодным для оценки в клинических исследованиях, а также для внедрения в повседневную клиническую практику. Определение ремиссии должно быть применимо во всем спектре тяжести астмы и учитывать наличие или отсутствие базисной терапии [3].

Эскалация, с одной стороны, и деэскалация или прекращение лечения астмы – с другой затрагивают не только вопросы тяжести заболевания, но и концепцию его ремиссии [8]. Понятие ремиссии обычно включает отсутствие потребности в лечении, контролирующем заболевание. В случае тяжелой неконтролируемой БА, которую лечат генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), пациенты могут уменьшить или даже устранить потребность в пероральных ГКС и уменьшить или даже устранить необходимость в короткодействующих бронходилататорах, однако полный отказ от использования ингаляторов (ингаляционные ГКС (ИГКС) / длительно действующие бета2-агонисты (ДДБА), длительно действующие

<sup>1</sup>GINA. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescents and adults patients. Diagnosis and Management. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.

антихолинергетики (ДДАХ)) встречается нечасто [9]. Высокая стоимость биологических методов лечения делает их терапевтическим вариантом при самых тяжелых формах астмы, когда наиболее выражено ремоделирование бронхов и в большей степени нарушена функция легких. В случае ухудшения функции легких, даже если БА остается стабильной, отсутствуют доказательства для рекомендации отмены контролирующего препарата. Применение биологических препаратов блокирует конкретный патогенетический путь, что может обеспечить эффективный контроль воспаления у некоторых пациентов, если этот механизм является основным в данном случае. У других же пациентов могут существовать альтернативные или вторичные патогенетические пути, которые могут быть активированы и не приведут к полной ремиссии БА [10].

Ремиссия заболевания определяется как состояние или период с низкой активностью заболевания или вообще без нее и может быть спонтанной или в результате проведенной терапии. Оценка активности БА может включать клинические признаки и симптомы заболевания у пациента, а также биомаркеры воспалительного процесса в дыхательных путях [3]. Важно подчеркнуть, что клиническая ремиссия при тяжелой форме БА – это не то же самое, что спонтанная ремиссия, которая может быть при легкой форме БА, или излечение, которое означает полную ремиссию от всех проявлений болезни при отсутствии лечения в течение продолжительного периода времени.

Согласно консенсусу экспертов от 2020 г., клиническую ремиссию рассматривают как многокомпонентный результат, включающий:

- 1) отсутствие применения системных ГКС с целью купирования обострения или достижения контроля БА;
- 2) отсутствие существенных симптомов при использовании опросников АСТ (Asthma Control Test) и АСQ (Asthma control questionnaire);
- 3) оптимизацию/стабилизацию функции легких;
- 4) согласие пациента / медицинского работника о достижении клинической ремиссии [3].

В указанном документе эксперты ввели следующие понятия ремиссии БА (таблица).

● **Таблица.** Критерии ремиссии бронхиальной астмы [3]

● **Table.** Criteria for asthma remission [3]

Тип ремиссии	Определение	Легочная функция
Клиническая	12 мес. и более без выраженных симптомов БА или без применения ГКС, а также улучшение показателей ФВД	Некоторая степень нарушения функции легких, гиперреактивность бронхов
Воспалительного процесса	Биомаркеры воспаления дыхательных путей или сыворотки крови очень низкие или не обнаруживаются (эозинофилы, аллерген-специфический IgE, периостин, FeNO)	Присутствует вариабельность бронхообструкции и гиперреактивности
Полная	Отсутствие симптомов БА без применения лекарственной терапии	Отсутствие бронхиальной гиперреактивности

Примечание. БА – бронхиальная астма; ГКС – глюкокортикоиды; ФВД – функция внешнего дыхания.

**Клиническая ремиссия** – отсутствие существенных симптомов БА при оптимизации / стабилизации функции легких, согласия пациента / лечащего врача относительно ремиссии заболевания и отсутствии применения системных ГКС продолжительностью 12 мес. и более.

**Полная ремиссия** была определена как клиническая ремиссия в совокупности с объективным устранением признаков воспаления нижних дыхательных путей и отсутствием гиперреактивности бронхов.

**Ремиссия без лечения** – сохранение критериев клинической или полной ремиссии БА при отсутствии лечения в течение 12 мес. или более [3].

Несмотря на то что это полезный первый шаг в определении клинической ремиссии, эксперты подчеркивают, что более точное определение отсутствия значимых симптомов и оптимизации и стабилизации функции легких требует дальнейшей работы.

Понятие «стабилизация и оптимизация функции легких» возникло из-за неопределенности относительно степени улучшения функции легких, которую можно ожидать у пациентов с длительным течением заболевания, а также из-за опасений относительно индивидуальной вариабельности функциональных показателей у пациентов. Хотя было достигнуто согласие относительно устранения воспалительного процесса при БА как основного требования к полной ремиссии, эксперты не смогли достичь согласия по конкретным целевым значениям биомаркеров воспаления. Важное различие между БА и другими заболеваниями, которые представляют собой эталонные модели ремиссии, заключается в том, что БА в контексте лечения ИГКС имеет хорошо описанные фенотипы: Т2 или эозинофильный/неэозинофильный. Правильное использование биомаркеров, таких как количество эозинофилов в крови или фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, для определения полной ремиссии требует идентификации фенотипа пациента. В будущем точная роль биомаркеров может стать более ясной благодаря усовершенствованным анализам и расширению знаний о фенотипах и эндотипах БА [3].

В настоящее время опросники по контролю астмы АСQ и АСТ используются в клинической практике и кажутся подходящими для краткосрочных действий по определению ремиссии, поскольку они утверждены и охватывают больше, чем простые симптомы. Все эксперты согласились с тем, что отсутствие значимых симптомов БА соответствует баллу АСQ < 0,75 или АСТ ≥ 20, поскольку этот пороговый уровень является общепринятым стандартом минимальных симптомов. Было принято неправильным требовать полного отсутствия каких-либо симптомов (например, баллы АСQ = 0 или АСТ = 25). Тем не менее для полного понимания точных критериев контроля симптомов с позиции клинической ремиссии необходимы дальнейшие исследования, поскольку неизвестно, отражают ли эти инструменты все аспекты симптомов и проявлений болезни, имеющих значение с точки зрения пациентов [3].

Недавно опубликованный документ итальянских экспертов по ведению пациентов с тяжелой БА подчеркивает,

что клиническая ремиссия БА является комплексным понятием, включающим следующие критерии:

- отсутствие симптомов БА, отсутствие обострений или приступов не менее чем 12 мес.;
- стабильная функция внешнего дыхания не менее чем 12 мес.;
- отсутствие необходимости в дальнейшем пероральном приеме системных ГКС не менее чем 12 мес.;
- нормализация качества жизни, клинически значимое уменьшение воспалительного процесса;
- согласие пациента и врача о наступлении ремиссии.

Критерии частичной клинической ремиссии включают отсутствие необходимости в пероральных системных ГКС и 2 из 3 критериев: отсутствие симптомов, приступов и обострений и стабильная функция внешнего дыхания. В качестве критериев отсутствия значимых симптомов БА были результаты по АСТ от 20/25 до 25/25 баллов и опроснику ACQ < 1,5 балла, которые необходимо учитывать для достижения клинической ремиссии.

Что касается улучшения функции легких в качестве критерия ремиссии, то не было единого мнения относительно значения, которое следует использовать в качестве контрольного (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на 100/200 мл или ОФВ1  $\geq$  80% по сравнению с неконтролируемой фазой). В отношении биомаркеров воспаления, участвующих в ремиссии воспаления, был достигнут консенсус по их пороговому значению: эозинофилы < 300 кл/л и FeNO < 25 ppb [2].

### ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клиническая ремиссия исследовалась на пациентах, участвующих в клинических исследованиях, и на когортах пациентов с тяжелой формой БА из реальной клинической практики. Однако сопоставление результатов различных исследований по этой теме затруднено из-за различных методов лечения, определений клинической ремиссии и различной степени тяжести БА [8]. У пациентов в состоянии клинической ремиссии сохраняется некоторое нарушение функции легких или гиперреактивности бронхов, тогда как при полной ремиссии БА гиперреактивность бронхов отсутствует. При ремиссии воспалительного процесса уровень биомаркеров воспаления дыхательных путей или сыворотки крови (эозинофилы, аллерген-специфический IgE, периостин, FeNO) может быть низким или в пределах нормы, однако может сохраняться вариабельность обструкции и гиперреактивности бронхов. Этот тип ремиссии в настоящее время наиболее легко достижим при тяжелой БА с T2-типом воспаления при лечении ГИБП, направленными на ключевые медиаторы T2-воспаления, включая интерлейкин (IL) 5, IL-4/IL-13 и IgE. Следует отметить, что во всех 3 группах ремиссии наблюдается некоторая степень ремоделирования дыхательных путей, поэтому формально это не может считаться выздоровлением [11]. У взрослых в возрасте до 50 лет курение, аллергическая сенсibilизация, женский пол, пожилой возраст и высокий индекс массы тела (ИМТ)

являются факторами риска отсутствия ремиссии или неадекватного контроля БА [10].

В ходе ретроспективного анализа, проведенного P.J. McDowell et al. среди пациентов из британского регистра тяжелой БА (n = 1111), исследовалась клиническая ремиссия на фоне биологической терапии и характеристики пациентов, ассоциированные с достижением клинической ремиссии БА. В определение первичной клинической ремиссии входили следующие критерии: балл по опроснику ACQ-5 < 1,5; отсутствие приема пероральных ГКС для контроля заболевания; ОФВ1 выше нижней границы нормы или не более чем на 100 мл меньше исходного уровня ОФВ1 до начала биологической терапии. Среди всей когорты пациентов у 830 были достигнуты все критерии определения первичной клинической ремиссии. У 18,3% (152/830; 95% доверительный интервал (ДИ) 15,7–21,1%) пациентов была достигнута первичная клиническая ремиссия после 1 года биологической терапии. Ремиссия наблюдалась чаще у мужчин (22%, 75/341), чем у женщин (15,7%, 77/489);  $p = 0,022$ , у пациентов из более старшей возрастной группы, начинающих принимать биологические препараты (55 (48–65) против 51 (41–59) год;  $p < 0,001$ ) и у имеющих меньшую продолжительность БА (20 (8–32) против 25 (12–37) лет;  $p = 0,008$ ). Скорректированные показатели отношения шансов (ОШ) достижения ремиссии были ниже у пациентов женского пола (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,45–0,93;  $p = 0,018$ ), страдающих ожирением (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,34–0,82;  $p = 0,004$ ) и с оценкой клинических симптомов ACQ-5 более 1,5 (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,12–0,31;  $p < 0,001$ ) до начала биологической терапии. Вероятность ремиссии снижалась на 14% (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,76–0,97;  $p = 0,013$ ) при каждом 10-летнем увеличении продолжительности заболевания. Сопутствующая депрессия/тревога (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,04–0,43;  $p = 0,001$ ) также была связана со значительно более низкой вероятностью достижения ремиссии [7].

K. Oishi et al. в ходе ретроспективного исследования (n = 54) оценивали частоту достижения клинической и полной ремиссии БА, а также предикторы ее достижения у пациентов с тяжелой БА, получающих таргетные препараты. Достижение клинической ремиссии включало в себя следующие критерии: 1) отсутствие симптомов БА, 2) отсутствие обострений БА и 3) отсутствие применения пероральных ГКС. Полная ремиссия включала критерии клинической ремиссии в сочетании с нормализацией функции легких и подавлением T2-типа воспаления. Достигли клинической ремиссии 68,5% пациентов, а 31,5% – полной ремиссии БА. Предикторами достижения клинической ремиссии БА были возникновение БА 5 лет и менее (ОШ 10,91; 95% ДИ 1,30–91,27,  $p = 0,028$ ), исходные показатели ОФВ1  $\geq$  75% долж. (ОШ 3,38; 95% ДИ 1,017–11,26,  $p = 0,047$ ). Группа с полной ремиссией, по сравнению с группой без нее, характеризовалась более частым дебютом астмы у взрослых (94,1% против 70,3%,  $p = 0,078$ ), меньшей продолжительностью астмы (5 лет против 19 лет,  $p = 0,006$ ) и более высоким ОФВ1 (91,5% против 71,5%,  $p < 0,001$ ). Предикторами достижения полной ремиссии БА были возникновение БА 5 лет и менее (ОШ 7,38; 95% ДИ

2,01–27,16,  $p = 0,0026$ ), ОФВ1  $\geq 75\%$  долж. (ОШ 26,29; 95% ДИ 3,13–220,47,  $p = 0,0026$ ) [6].

В ходе ретроспективного анализа, проведенного В. Sposato et al., была оценена распространенность клинической ремиссии БА у пациентов с тяжелой формой заболевания, получавших омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб и дупилумаб (302, 55, 95 и 34 пациента соответственно). Критериями клинической ремиссии были исчезновение симптомов астмы (АСТ  $\geq 20$ ), отсутствие обострений, приостановка приема пероральных ГКС и ОФВ1  $\geq 80\%$  долж. в течение не менее 1 года. Распространенность клинической ремиссии БА в среднем после 37,8  $\pm$  19,2; 13,5  $\pm$  1,7; 15,4  $\pm$  5,5 и 12  $\pm$  0 мес. лечения омализумабом, меполизумабом, бенрализумабом и дупилумабом составили 21,8; 23,6; 35,8 и 23,5% соответственно. Среди пациентов, получавших омализумаб, пожилой возраст (48,4  $\pm$  11,7 против 53,9  $\pm$  13,4,  $p = 0,001$ ), более высокий ИМТ (25,9  $\pm$  4,8 против 27,1  $\pm$  4,7,  $p = 0,054$ ), более поздний возраст дебюта БА (24,8  $\pm$  15,8 против 29,9  $\pm$  17,4,  $p = 0,026$ ), синусит/полипоз носа (17 (25,7%) против 116 (49,2%),  $p = 0,001$ ), наличие артериальной гипертензии (14 (21,2%) против 90 (38,1%),  $p = 0,010$ ) и хронических заболеваний сердца (1 (1,5%) против 37 (15,7%),  $p = 0,004$ ), а также более частые обострения (2,62  $\pm$  1,25 против 3,13  $\pm$  1,41,  $p = 0,007$ ) существенно снижали возможность достижения ремиссии БА. Пациенты с более низкими функциональными показателями (ОФВ1 % долж. (83,4  $\pm$  10,1 против 67,7  $\pm$  19,1,  $p = 0,005$ ), СОС 25–75% (46,4  $\pm$  13,7 против 28,7  $\pm$  20,  $p = 0,006$ )) и большим числом обострений (3,31  $\pm$  1 против 4,5  $\pm$  2,1,  $p = 0,037$ ) характеризовались меньшей вероятностью достижения ремиссии при применении меполизумаба, однако пациенты с более высоким FeNO (76,2  $\pm$  50,7 против 41,3  $\pm$  22,3,  $p = 0,050$ ) с большей частотой достигали ремиссии при лечении меполизумабом. Более высокий ИМТ (25,5  $\pm$  4,1 против 27  $\pm$  4,1,  $p = 0,059$ ) и ринит (21 (61,8%) против 25 (41%),  $p = 0,052$ ) могут быть предикторами неоптимального ответа на бенрализумаб. Анализ характеристик пациентов, получавших дупилумаб, не выявил какой-либо разницы между лицами, у которых наблюдалась ремиссия астмы, и теми, у кого был неоптимальный ответ на этот биологический препарат [12].

## РОЛЬ ОМАЛИЗУМАБА В ДОСТИЖЕНИИ РЕМИССИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Омализумаб является одной из первых биомолекул, продемонстрировавших эффективность при тяжелой БА. Этот препарат разработан для пациентов с аллергической формой БА и представляет собой рекомбинантные гуманизированные IgG1k-моноклональные антитела, которые связываются с Fc-регионом IgE и нейтрализуют его [13]. Хороший ответ на добавление омализумаба в базисную терапию можно ожидать у пациентов с клинически подтвержденной атопией и хорошим ответом на системные ГКС [14]. Наиболее выраженный эффект анти-IgE-терапия показала у пациентов с атопической тяжелой БА, симптомы и обострения которой клинически ассоциированы

с аллергической сенсibilизацией (преимущественно к круглогодичным, реже – к сезонным аллергенам), подтвержденной положительными результатами кожного prick-тестирования и (или) серологического определения аллерген-специфических IgE, повышенным уровнем T2-биомаркеров (эозинофилы крови  $\geq 260$  кл/мкл; FeNO  $\geq 19,5$  ppb) [15]. В рекомендациях GINA подчеркивается, что успех терапии омализумабом не зависит от исходного уровня общего IgE, при этом в качестве предикторов успеха от анти-IgE-терапии выступают уровень эозинофилов и FeNO, дебют БА в детском возрасте, связь симптомов с воздействием аллергенов<sup>2</sup>.

В ходе метаанализа, проведенного A. Alhossan et al., охватившем 25 обсервационных исследований, в которых изучалась эффективность омализумаба у пациентов с тяжелой БА, подтвердилась высокая клиническая эффективность препарата. Согласно критериям глобальной оценки эффективности лечения (GETE), 77,2% пациентов достигли хорошей или отличной оценки через 4–6 мес., а 73,0% – такой же высокой оценки через 12 мес. лечения. Улучшение по ОФВ1 % долж. после терапии омализумабом составило 9,04; 10,6 и 9,6% через 4–6, 12 и 24 мес. соответственно. Улучшение качества жизни, оцениваемое с помощью опросника AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), наблюдалось после 4–6 мес. (Cohen's  $d = 1,05$ ; AQLQ 1,29 балла) и 12 мес. (Cohen's  $d = 1,20$ ; AQLQ 1,51 балла) терапии омализумабом. Контроль симптомов астмы оценивался при помощи АСТ и улучшался через 4–6 мес. (Cohen's  $d = 0,77$ ; АСТ 3,71 балла), 12 мес. (Cohen's  $d = 1,01$ ; АСТ 4,88 балла) и 24 мес. (Cohen's  $d = 1,22$ ; АСТ 5,60 балла) терапии. Пациенты в меньшей степени нуждались в пероральных ГКС после 4–6 мес. (относительный риск (ОР) = 0,70) и 12 мес. (ОР = 0,46) терапии омализумабом, также отмечалось снижение потребности в ИГКС (Cohen's  $d = 0,38$ ). Терапия омализумабом существенно снизила частоту обострений (Cohen's  $d = 0,71$ , на 2,64 меньше обострений) и госпитализаций (Cohen's  $d = 0,36$ , на 0,53 меньше госпитализаций) [16].

В другом метаанализе, посвященном оценке эффективности омализумаба в реальной клинической практике, были получены схожие результаты. Основные результаты метаанализа заключаются в следующем: в среднем 77% участников через 4–6 мес. и 76% участников через 1 год имели оценку по глобальной шкале оценки эффективности лечения (GETE) «хорошо» или «отлично». Кроме того, терапия омализумабом оказывала положительное влияние на показатель ОФВ1: увеличение на 8,04% (95% ДИ 6,24–9,84), 10,4% (95% ДИ 7,06–13,75) и 10,61% (95% ДИ 5,79–15,45) через 4–6 мес., 1 и 2 года соответственно. Качество жизни, связанное с астмой, оценивалось при помощи опросника AQLQ. По сравнению с показателями, полученными в начале, значительные улучшения в показателях AQLQ были отмечены через 4–6 мес. (на 1,39 балла, 95% ДИ 1,18–1,61) и 2 года (на 1,42 балла, 95% ДИ 1,13–1,72) после начала терапии.

<sup>2</sup> GINA. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescents and adults patients. Diagnosis and Management. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.

Омализумаб оказал значительное влияние на показатели контроля БА (АСТ): на 4,82 (95% ДИ 3,64–6,01), 5,73 (95% ДИ 4,89–6,58) и 7,04 (95% ДИ 5,98–8,10) балла по АСТ через 4–6 мес., 1 и 2 года соответственно. Потребность в приеме пероральных ГКС снизилась на 44% через 4–6 мес., на 33% – через 1 год и на 52% – через 2 года лечения омализумабом. Значительное снижение среднего числа обострений БА было отмечено через 1 год (на 2,75; 95% ДИ 2,10–3,40) и 2 года (на 3,17; 95% ДИ 1,74–4,60) после начала лечения омализумабом по сравнению с предыдущим годом. Эти результаты подчеркивают значительные преимущества омализумаба в качестве терапии взрослых пациентов с тяжелой БА, подчеркивая его положительное влияние на различные аспекты лечения астмы [17].

D. Ledford et al. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ( $n = 176$ ) оценивали сохранение стойкости ответа у пациентов, продолжающих длительное лечение омализумабом или прекращающих его. У большинства пациентов в группе омализумаба не было обострений, определенных протоколом, по сравнению с группой плацебо ( $n = 59$  (67%) против  $n = 42$  (47,7%)). Эта абсолютная разница в 19,3% (95% ДИ 5,0–33,6%) представляет собой относительную разницу в 40,1%. Время до первого обострения было более длительным в группе омализумаба по сравнению с группой плацебо (ОР 0,49; 95% ДИ 0,28–0,86). По сравнению с исходным уровнем к 52-й неделе пациенты, получавшие омализумаб, имели значительно лучший контроль астмы: по балльной оценке опросника АСТ (среднее (SD)  $-1,16$  (4,14) против  $-2,88$  (5,38),  $p = 0,0188$ ) и по оценке ACQ-5 (0,22 (0,66) против 0,63 (1,13),  $p = 0,0039$ ) по сравнению с плацебо [18].

M.D.C. Vennera et al. в ходе открытого проспективного исследования ( $n = 49$ ) оценивали стойкость ответа у пациентов, прекращающих длительное лечение омализумабом. Среднее время лечения омализумабом составило  $5,8 \pm 0,8$  года. Средний возраст пациентов составил  $55,7 \pm 11,2$  года, из них было 35 (71,4%) женщин. Рецидив БА определялся как любое обострение, связанное с потерей контроля над заболеванием. Из 49 пациентов у 37 (75,5%) был отмечен успех приостановления, в то время как у 12 (24,5%) – рецидив в течение 1-го года наблюдения. У 7 пациентов рецидив произошел в течение первых 6 мес. после отмены омализумаба, в то время как у 5 пациентов обострение астмы произошло в течение 6 и 12 мес. [19].

A. Deschildre et al. в ходе обсервационного исследования ( $n = 100$ ) оценивали результаты лечения астмы у детей, получавших омализумаб или прекративших его после длительного лечения. Прекратили прием омализумаба 35 пациентов, и 65 получали поддерживающую терапию им. Через 24 мес. во всей популяции по сравнению с исходным уровнем наблюдалось улучшение контроля над астмой: у 58% пациентов БА оставалась контролируемой, у 38% – частично контролируемой и у 4% – неконтролируемой ( $p < 0,001$ ). Несмотря на отмену препарата, значительно снизилась по сравнению с исходным уровнем частота обострений (0,44;  $-87%$ ;  $p < 0,001$ ) и средняя суточная доза ИГКС (500 мкг/сут,  $-40%$ ;  $p < 0,001$ ) [9].

Результаты исследования, проведенного на территории России, подтверждают эффективность омализумаба и на фоне снижения дозы препарата. В исследование, опубликованное Г.Л. Игнатовой и др., были включены 36 взрослых пациентов (средний возраст составил  $49,13 \pm 6,1$  года) обоих полов, проходивших лечение или наблюдавшихся в Челябинском областном пульмонологическом центре с диагнозом «тяжелая аллергическая БА», получавших омализумаб в иницирующей дозе 450 мг. Пациенты получали омализумаб более 1 года (средняя длительность лечения –  $4,6 \pm 0,3$  года). После достижения стойкого контроля БА и снижения дозы омализумаба на 150 мг пациентов наблюдали в течение 12 мес., оценивая контроль БА по АСТ, частоту обострений, функцию легких, эозинофилию крови и общий IgE. На контрольном визите после подписания информированного согласия по решению врачебной комиссии всем пациентам доза омализумаба была снижена до 300 мг с интервалом введения 1 раз в месяц. Число клинически значимых обострений БА не превысило данный показатель за предыдущий период наблюдения ( $1,3 \pm 0,1$ ). Функциональные показатели спирометрии значимо не изменились после снижения дозы биологического препарата. Уровень общего IgE увеличился с 96,3 до 124,2 МЕ/мл ( $p < 0,05$ ), что не повлияло ни на степень контроля БА, ни на функциональные показатели пациентов [20].

В ходе ретроспективного обсервационного исследования F. Menzella et al. в течение 9 лет оценивали стойкость реакции на терапию омализумабом, назначаемым в качестве дополнительной терапии к оптимизированной ингаляционной терапии астмы у пациентов с неадекватным контролем заболевания. В исследование вошли 8 пациентов, из них 5 мужчин, средний возраст составил  $43 \pm 9$  лет; средний уровень общего IgE исходно составлял  $201,58 \pm 104,19$  МЕ/мл. Исходно все пациенты получали высокие дозы ИГКС и ДДБА; средняя доза ИГКС составляла  $1125 \pm 353$  мкг/сут по беклометазона дипропионату. На фоне терапии омализумабом отмечалось существенное улучшение качества жизни пациентов, оцениваемого с помощью опросника Juniper AQLQ (AQLQ 5,9 против 2,5,  $p < 0,001$ ), и увеличение ОФВ1 (85,5 против 58,5,  $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, в группе терапии отмечалось существенное снижение частоты обострений БА (0,63 против 5,  $p = 0,006$ ) по сравнению с исходными показателями [21].

Важное место в понимании роли и возможностей ГИБП, включая омализумаб, в достижении ремиссии БА заняло недавно опубликованное исследование M. Valverde-Monge et al. [22]. В многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование вошли 429 пациентов (66% – женщины, средний возраст –  $55,2 \pm 14,3$  года) с тяжелой неконтролируемой БА. Получали омализумаб 209 пациентов (48,7%), 112 (26,1%) – меполизумаб, 19 (4,4%) – реслизумаб и 89 (20,7%) – бенрализумаб со средней продолжительностью лечения  $55,3 \pm 38,8$  мес. Стаж заболевания БА был в среднем  $19,8 \pm 14,4$  года, все пациенты получали высокую дозу ИГКС, и 74% пациентов ежедневно принимали системные ГКС. В ходе терапии было достигнуто существенное улучшение и по клиническим показателям:

АСТ > 20 баллов у 335 (78,1%) пациентов ( $p < 0,0001$ ), снижение частоты тяжелых обострений БА и госпитализаций ( $p < 0,0001$ ), а также значительное снижение числа пациентов, получавших системные ГКС, и уменьшение их дозы ( $p < 0,0001$ ) за 12 мес. лечения. При этом влияние на выраженность клинических симптомов (баллы по АСТ) и частоту обострений и госпитализаций после применения биологической терапии было сходным при использовании всех ГИБП. На момент включения в исследование 317 пациентов (74%) ежедневно использовали системные ГКС, после биологической терапии 215 пациентов (67,8% из 317) снизили дозу системных ГКС – преднизолон до менее 5 мг. Не смогли снизить дозировку 100 пациентов, у 2 пациентов отсутствовали сведения, и 9 пациентам понадобилось начать прием системных ГКС. Основываясь на полученных данных, было выявлено, что омализумаб показал большее снижение дозы системных ГКС, чем меполизумаб ( $p < 0,0001$ ) и бенализумаб ( $p = 0,002$ ).

Из когорты пациентов исследования 391 (91,1%) был классифицирован как пациент, ответивший на лечение, при этом, согласно критериям J.W. Upham et al., 218 чел. (55,8% из 391) были пациентами со сверхответом. У 363 (84,6%) пациентов было менее 1 тяжелого обострения БА и не было госпитализаций, у 335 (78,1%) АСТ улучшился более чем на 20 баллов, а 318 (74%) испытуемых получали преднизолон в дозе менее 5 мг. Из 391 чел., который не соответствовал критериям сверхответа, 173 пациентам не удалось снизить дозу преднизолона до менее 5 мг. Из всей когорты пациентов исследования только 38 чел. (8,9%) были пациентами, не ответившими на лечение. Из 38 пациентов 20 не удалось добиться снижения частоты госпитализаций, при этом все получали преднизолон в дозировке более 5 мг. Большинству пациентов не удалось достигнуть всех трех целей.

Таргетная терапия оказывала существенное влияние и на показатели функции дыхания: ОФВ1 % долж. достоверно увеличивался при применении любого ГИБП ( $p \leq 0,006$ ), увеличение ОФВ1/ФЖЕЛ отмечалось при приеме всех биологических препаратов ( $p < 0,002$ ), за исключением реслизумаба ( $p < 0,15$ ). Статистически значимое снижение FeNO наблюдалось при применении омализумаба ( $p < 0,0001$ ) и меполизумаба ( $p < 0,04$ ).

Предикторами субоптимального ответа на биологическую терапию были высокий ИМТ (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,06–1,23;  $p < 0,001$ ), госпитализация в отделение

интенсивной терапии (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,30–5,56;  $p = 0,01$ ), наличие тяжелых обострений БА в анамнезе перед началом биологической терапии (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,03–1,42;  $p = 0,02$ ). С другой стороны, более низкие показатели по шкале АСТ (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99;  $p = 0,03$ ), более высокий уровень ОФВ1 (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,86–0,99;  $p = 0,02$ ) или меньший стаж заболевания БА до начала лечения (ОШ 0,96; ДИ 0,93–0,99;  $p = 0,01$ ) снижали риск отсутствия ответа на биологическую терапию.

Клиническая ремиссия, согласно критериям, предложенными A. Menzies-Gow et al. [3], наблюдалась у 116 (27%) пациентов. При этом не выявлено существенных различий в эффективности различных ГИБП: 66 (31,6%) – омализумаб, 22 (19,6%) – меполизумаб, 5 (26,3%) – реслизумаб, 23 (25,8%) – бенализумаб. Факторы, связанные с достижением клинической ремиссии, включали более высокий ОФВ1 % долж. (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,95–0,98;  $p < 0,001$ ), более высокий балл по АСТ (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,88–0,99;  $p = 0,01$ ) или прием нестероидных противовоспалительных препаратов, усугубляющий респираторное заболевание до начала биологической терапии (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,29–0,91;  $p = 0,02$ ). И наоборот, более высокие показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ 5,42; 95% ДИ 0,76–38,65;  $p = 0,008$ ) или наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 5,54; 95% ДИ 1,12–27,77;  $p = 0,01$ ) были связаны с недостижением клинической ремиссии [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новые методы лечения, появившиеся в последние годы и включающие в первую очередь применение ГИБП, дают возможность рассмотреть клиническую ремиссию и ремиссию воспалительного ответа как новую достижимую цель терапии БА. Клинические исследования показали, что терапия омализумабом может уменьшать частоту обострений БА, снижать потребность в поддерживающей терапии системными ГКС, а также уменьшать симптомы и улучшать качество жизни пациентов. Однако предстоит еще многое узнать о потенциале новых методов лечения, позволяющих достичь ремиссии БА или даже предотвратить ее развитие у лиц из группы высокого риска.



Поступила / Received 10.03.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 09.04.2024  
Принята в печать / Accepted 12.04.2024

## Список литературы / References

1. Авдеев СН, Ненашева НМ, Жуденков КВ, Петраковская ВА, Изюмова ГВ. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.  
Avdeev SN, Nenashева NM, Zhudenkov KV, Petrakovskaya VA, Izuyumova GV. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):341–358. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.
2. Canonica GW, Blasi F, Carpagano GE, Guida G, Heffler E, Paggiaro P et al. Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma: A Delphi Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(12):3629–3637. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.07.041>.
3. 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>.
4. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902–907. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>.
5. Upham JW, James AL. Remission of asthma: The next therapeutic frontier? *Pharmacol Ther*. 2011;130(1):38–45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.002>.
6. Oishi K, Hamada K, Murata Y, Matsuda K, Ohata S, Yamaji Y et al. A Real-World Study of Achievement Rate and Predictive Factors of Clinical and Deep Remission to Biologics in Patients with Severe Asthma. *J Clin Med*. 2023;12(8):2900. <https://doi.org/10.3390/jcm12082900>.
7. McDowell PJ, McDowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur Respir J*. 2023;62(6):2300819. <https://doi.org/10.1183/13993003.00819-2023>.

8. Bahmer T. Daily, Once-Weekly, or No Asthma Controller Therapy At All: The Annoying Issue with Disease Remission in Clinical Asthma Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):273–275. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3161ED>.
9. Deschildre A, Rousset J, Drumez E, Abou-Taam R, Rames C, Le Roux P et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study. *Allergy.* 2019;74(5):999–1003. <https://doi.org/10.1111/all.13678>.
10. Rial MJ, Domínguez-Ortega J. Inflammatory Remission in T2 Severe Asthma. *Front Allergy.* 2022;3:923083. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.923083>.
11. Carpaij OA, Burgess JK, Kerstjens HAM, Nawijn MC, van den Berge M. A review on the pathophysiology of asthma remission. *Pharmacol Ther.* 2019;201:8–24. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.002>.
12. Sposato B, Bianchi F, Ricci A, Scalese M. Clinical Asthma Remission Obtained with Biologics in Real Life: Patients' Prevalence and Characteristics. *J Pers Med.* 2023;13(6):1020. <https://doi.org/10.3390/jpm13061020>.
13. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.
14. Чучалин АГ, Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АВ, 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: [https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/BA\\_u\\_detei.pdf](https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/BA_u_detei.pdf).
15. Ненасева НМ, Курбачева ОМ, Авдеев СН, Федосенко СВ, Емельянов АВ, Белевский АС и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы T2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020;30(2):227–244. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.  
Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, Fedosenko SV, Emelyanov AV, Belevskiy AS et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya.* 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
16. 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>.
17. 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/10.1080/17446666X.2020.1856658>.
18. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):162–169.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.054>.
19. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax.* 2018;73(8):782–784. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>.
20. Игнатова ГЛ, Ненасева НМ, Антонов ВН. Возможности снижения дозы генно-инженерных препаратов при тяжелой аллергической бронхиальной астме: теория и практика. *Практическая аллергология.* 2023;(2):26–32. Режим доступа: <https://drive.google.com/file/d/1d22yXh7WTjYjdd80Tj1NqLW3XDuzLkr-/view>.  
Ignatova GL, Nenasheva NM, Antonov VN. Possibilities of dose reduction of genetically engineered drugs in severe allergic bronchial asthma: theory and practice. *Practical Allergology.* 2023;(2):26–32. (In Russ.) Available at: <https://drive.google.com/file/d/1d22yXh7WTjYjdd80Tj1NqLW3XDuzLkr-/view>.
21. 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/air.2017.9.4.368>.
22. Valverde-Monge M, Sánchez-Carrasco P, Betancor D, Barroso B, Rodrigo-Muñoz JM, Mahillo-Fernández I et al. Comparison of Long-term Response and Remission to Omalizumab and Anti-IL-5/IL-5R Using Different Criteria in a Real-life Cohort of Severe Asthma Patients. *Arch Bronconeumol.* 2024;60(1):23–32. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.11.011>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев

Написание текста – Н.В. Трушенко, Б.А. Лавгинова, В.А. Стенер

Обзор литературы – Н.В. Трушенко, Б.А. Лавгинова, В.А. Стенер

Редактирование – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev

Text development – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Valeria A. Stener

Literature review – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Valeria A. Stener

Editing – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko

#### 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, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; [trushenko.natalia@yandex.ru](mailto: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; [barus15@yandex.ru](mailto:barus15@yandex.ru)

**Стенер Валерия Александровна**, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; [Valeria.stener@yandex.ru](mailto:Valeria.stener@yandex.ru)

**Авдеев Сергей Николаевич**, акад. 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; 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](mailto: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, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; [trushenko.natalia@yandex.ru](mailto: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, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; [barus15@yandex.ru](mailto:barus15@yandex.ru)

**Valeria A. Stener**, Student of the Sklifosovsky of Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; [Valeria.stener@yandex.ru](mailto:Valeria.stener@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, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Head of Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)

# Что изменила антифибротическая терапия для пациентов с идиопатическим легочным фиброзом

**Н.А. Кузубова**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

**О.Н. Титова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, [titovaon@spb-gmu.ru](mailto:titovaon@spb-gmu.ru)

**Д.Б. Склярова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, [darya\\_sklyarova@mail.ru](mailto:darya_sklyarova@mail.ru)

**В.А. Волчков**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

<sup>1</sup> Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулоч, д. 5

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

## Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких неизвестной причины. ИЛФ характеризуется избыточной продукцией и отложением компонентов внеклеточного матрикса, которые приводят к необратимым нарушениям архитектоники легочной ткани и потере функции. Без лечения средняя выживаемость пациентов после постановки диагноза не превышает 3–5 лет. Однако опубликованные наблюдения сообщают об улучшении выживаемости за последнее десятилетие, что связано с появлением антифибротических препаратов и более ранней диагностикой. Преимущества антифибротической терапии включают более медленные темпы снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и снижение смертности. Пирфенидон и нинтеданиб являются единственными одобренными в настоящее время антифибротическими препаратами для лечения ИЛФ. На российском рынке зарегистрировано несколько воспроизведенных препаратов с МНН пирфенидон, в том числе препарат ПИРФАСПЕК® (капсулы 267 мг). Их эффективность и безопасность были продемонстрированы как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях реальной клинической практики. Регистры пациентов с ИЛФ, ведущиеся во многих странах с 2010 г., предоставляют дополнительную информацию в отношении прогрессирования заболевания, эффективности терапии, частоты развития нежелательных явлений. Хотя они имеют разный механизм действия и профиль безопасности, их эффективность в замедлении снижения ФЖЕЛ и снижении риска смертности с течением времени аналогична. Тем не менее ИЛФ по-прежнему характеризуется прогрессирующей одышкой и плохим прогнозом, поскольку лечение может только задержать прогрессирование ИЛФ и не может остановить или обратить вспять повреждение. Хотя в настоящее время продолжаются клинические испытания новых лекарственных средств для лечения ИЛФ, никакие другие препараты в Российской Федерации пока не были одобрены.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, прогрессирующий фиброз легких, антифибротическая терапия, пирфенидон, безопасность

**Для цитирования:** Кузубова НА, Титова ОН, Склярова ДБ, Волчков ВА. Что изменила антифибротическая терапия для пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. *Медицинский совет.* 2024;18(9):19–25. <https://doi.org/10.21518/ms2024-105>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## What has antifibrotic therapy changed for patients with idiopathic pulmonary fibrosis

**Natalia A. Kuzubova**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

**Olga N. Titova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, [titovaon@spb-gmu.ru](mailto:titovaon@spb-gmu.ru)

**Daria B. Sklyarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, [darya\\_sklyarova@mail.ru](mailto:darya_sklyarova@mail.ru)

**Vladimir A. Volchkov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

<sup>1</sup> City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive fibrotic interstitial lung disease of unknown cause. IPF is characterized by excessive production and deposition of extracellular matrix components, which lead to irreversible violations of the architectonics of lung tissue and loss of function. Without treatment, the average survival rate of patients after diagnosis does not exceed 3–5 years. However, published observations report improved survival over the past decade, due to the advent of antifibrotic drugs and earlier diagnosis. The benefits of antifibrotic therapy include a slower rate of reduction in forced lung capacity (FVC) and a reduction in mortality. Pirfenidone and nintedanib are the only currently approved antifibrotic drugs for the treatment of IPF. Several generic drugs with the INN pirfenidone are registered on the Russian market, including the drug

PIRFASPEC® (267 mg capsules). Their efficacy and safety have been demonstrated both in randomized clinical trials and in real clinical practice studies. IPF patient registries, which have been maintained in many countries since 2010, provide additional information regarding the progression of the disease, the effectiveness of therapy, and the frequency of adverse events. Although they have a different mechanism of action and safety profile, their effectiveness in slowing the decline of FVC and reducing the risk of mortality over time is similar. However, IPF is still characterized by progressive shortness of breath and poor prognosis, as treatment can only delay the progression of IPF and cannot stop or reverse the damage. Although clinical trials of new drugs for the treatment of IPF are currently underway, no other drugs have yet been approved in the Russian Federation.

**Keywords:** idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, pirfenidone, safety

**For citation:** Kuzubova NA, Titova ON, Skliarova DB, Volchkov VA. What has antifibrotic therapy changed for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(9):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-105>.

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

## ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с рентгенологическим и гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), характеризующееся прогрессирующим ухудшением функции легких и плохим прогнозом [1]. Средняя медиана выживаемости больных составляет 3–5 лет с момента установления диагноза [2, 3]. По данным S.C. Schafer et al., в США в популяции старше 65 лет ИЛФ определяется в 494 случаях на 100 000 человек, что вдвое превышает показатель, наблюдавшийся 10 лет назад [4]. Согласно данным российского регистра пациентов с ИЛФ, распространенность ИЛФ на территории Российской Федерации, составляет 8–12 на 100 000 населения [5]. В основе патогенеза заболевания лежит чрезмерное отложение и ремоделирование внеклеточного матрикса, что, как предполагается, является результатом повторяющихся повреждений эпителия и последующего aberrантного заживления ран (рис. 1) [6]. Появление антифибротических препаратов, замедляющих прогрессирование заболевания и улучшающих выживаемость, стало поворотным моментом в лечении ИЛФ [1, 7]. В настоящее время нинтеданиб и пирфенидон – единственные два антифибротика, одобренные для лечения пациентов с ИЛФ [1, 7], в том числе препарат ПИРФА-СПЕК® (МНН пирфенидон, капсулы 267 мг, производство ООО «Аспектус фарма», Россия). Пирфенидон был одобрен для лечения ИЛФ Европейским медицинским агентством (EMA) в 2011 г. [8]; в 2014 г. – Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [9]. Чуть позже был одобрен нинтеданиб: FDA в 2014 г., EMA – в 2015 г. [10]. В России пирфенидон впервые был зарегистрирован в 2017 г. [11].

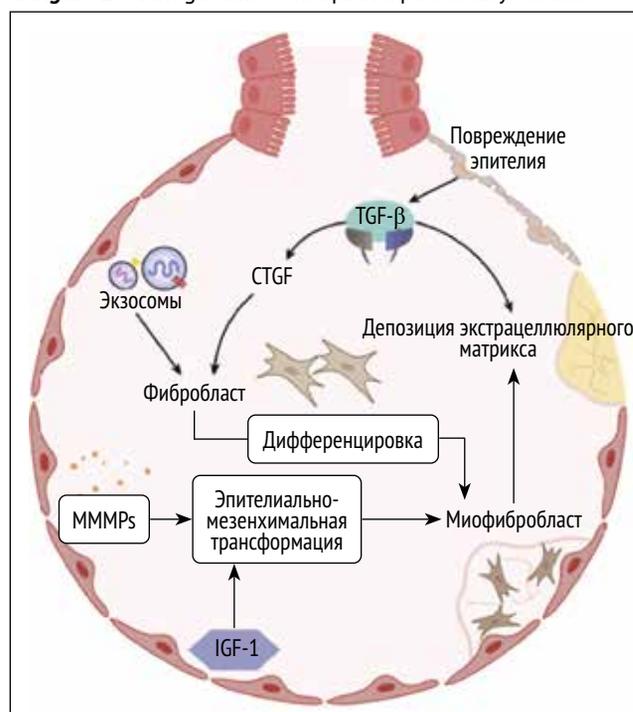
## АНТИФИБРОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Пирфенидон, являясь производным пиридина, снижает выработку трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-бета-1), который является профибротическим и провоспалительным цитокином, участвующим в патогенезе ИЛФ. Ингибируя TGF-бета-1, он также ингибирует превращение фибробластов в легких человека в миофибробласты, таким образом предотвращая синтез коллагена

и выработку внеклеточного матрикса [8, 9]. Кроме того, пирфенидон обладает потенциальным протективным эффектом на сосудистую сеть за счет ингибирования активности Rho-киназы [10]. Предполагается, что пирфенидон воздействует на эндотелий сосудов двухфазным образом: стимулируя ангиогенез при низких концентрациях и ингибируя неоангиогенез при высоких концентрациях. Высокие концентрации пирфенидона значительно ингибируют экспрессию ключевых цитокинов, матриксных металлопротеиназ (MMP) MMP-2 и MMP-9 [11].

Пирфенидон продемонстрировал антифибротический эффект как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo* [12, 13]. Несколько исследований на лабораторных животных, проведенных в последние годы, подтвердили антифибротическое действие пирфенидона в отношении фиброза легких, почек, печени и сердца [13, 14]. Так, в исследовании X. Song et al. была отмечена значительно меньшая выраженность легочного фиброза, индуцированного блеомицином, на 7-е, 14-е и 28-е сут. в группе крыс, получавших пирфенидон

- **Рисунок 1.** Патогенез идиопатического легочного фиброза
- **Figure 1.** Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis



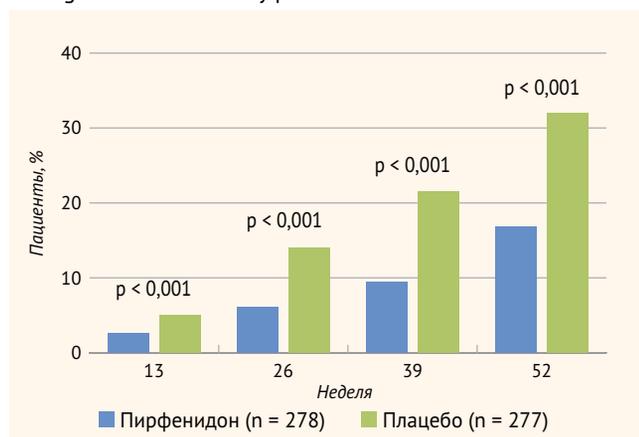
и блеомицин, по сравнению с группой, получавшей только блеомицин [14]. В исследованиях *in vitro* пирфенидон угнетал пролиферацию фибробластов и снижал TGF- $\beta$ -индуцированные уровни мРНК и белка  $\alpha$ -гладкомышечного актина и проколлагена (Col)-I. Также пирфенидон ингибировал TGF- $\beta$ -индуцированное фосфорилирование Smad3, p38 и Akt, ключевых факторов пути TGF- $\beta$ . В совокупности эти результаты демонстрируют, что пирфенидон угнетает пролиферацию и TGF- $\beta$ -опосредованную дифференцировку фибробластов в миофибробласты путем ослабления ключевых TGF- $\beta$ -индуцированных сигнальных путей [13].

Основными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) по оценке эффективности и безопасности применения пирфенидона у пациентов с ИЛФ являются исследования ASCEND (NCT01366209) и CAPACITY (NCT00287716; NCT00287729) [15, 16]. По результатам этих исследований длительный прием пирфенидона приводил к достоверному уменьшению снижения ФЖЕЛ ( $p = 0,001$ ). В исследовании ASCEND на 52-й нед. доля пациентов, у которых %ФЖЕЛ снизился на  $\geq 10\%$  или которые умерли, была снижена на 47,9% в группе пирфенидона по сравнению с группой плацебо – 46 пациентов (16,5%) против 88 пациентов (31,8%) (рис. 2). В РКИ CAPACITY среднее изменение ФЖЕЛ на 72-й нед. составило -8,0% в группе пирфенидона в дозе 2403 мг/сут и -12,4% в группе плацебо (разница 4,4%, 95% ДИ от 0,7 до 9,1) [16]. Значительный эффект лечения был отмечен начиная с 24-й нед. и определялся далее на протяжении всех периодов исследования ( $p = 0,0007$ ). В группах, получавших пирфенидон, было зарегистрировано меньше смертельных исходов за период исследования как в целом (19 (6%) против 29 (8%)), так и связанных с ИЛФ (12 (3%) против 25 (7%)), чем в группах, получавших плацебо [16].

Апостериорный анализ данных 6 РКИ показал, что смертность от всех причин и среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ к 52-й нед. были значительно ниже при применении пирфенидона по сравнению с плацебо как среди больных ИЛФ с более выраженными нарушениями функции легких (%ФЖЕЛ  $< 50\%$  и/или %диффузионной способности легких (DLco)  $< 35\%$ ) ( $p = 0,0035$ ), так

● **Рисунок 2.** Снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  или смертельный исход в течение 52-недельного периода исследования

● **Figure 2.** Decline in forced vital capacity (FVC)  $\geq 10\%$  or death during the 52-week study period



и с менее выраженными (% ФЖЕЛ  $\geq 50\%$  и %DLco  $\geq 35\%$ ) ( $p = 0,0001$ ) [17]. Профиль безопасности пирфенидона в целом был одинаковым у пациентов независимо от стадии заболевания, за исключением нежелательных явлений (НЯ), связанных с более высокой тяжестью основного заболевания, которые чаще наблюдались у пациентов с выраженной ИЛФ.

Оценка безопасности применения пирфенидона была проведена в исследованиях RECAP и PASSPORT [18, 19]. RECAP – открытое расширенное исследование, включившее пациентов, завершивших участие в ASCEND или CAPACITY ( $n = 1058$ ), в ходе которого они могли продолжить или начать прием пирфенидона ( $\leq 2403$  мг/день) [18]. PASSPORT представляло собой многоцентровое проспективное исследование с участием 1009 пациентов (99,7% с ИЛФ), за которыми наблюдали в течение 2 лет после начала лечения пирфенидоном [19]. В целом у 73,4% пациентов наблюдались побочные эффекты, связанные с пирфенидоном, чаще всего тошнота (20,6%) и повышенная утомляемость (18,5%). Реакция светочувствительности наблюдалась у 5,8% пациентов. НЯ, приведшие к отмене пирфенидона, произошли у 28,7% пациентов в среднем через 99,5 дня. Серьезные нарушения функции печени (АЛТ/АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы и/или повышенный уровень билирубина более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы) наблюдались у 3,7% пациентов, принимавших пирфенидон, в объединенном анализе всех исследований. Эти отклонения, как правило, наблюдались в течение первых 6 мес. лечения [19, 20].

Согласно результатам РКИ около 20–30% пациентов с ИЛФ навсегда прекращают лечение антифибротиками из-за НЯ, таких как диарея или фоточувствительность [6, 15, 20]. В объединенном анализе исследований III фазы ASCEND и CAPACITY у 60% пациентов произошло временное снижение дозы, а у 39% – временное прекращение приема препарата [17]. В возникновении желудочно-кишечных НЯ пирфенидона могут быть задействованы различные факторы, связанные с пищеварением и всасыванием, такие как время приема пищи и лекарств, возраст пациента и гастроэзофагеальный рефлюкс [21]. Подходы к профилактике и лечению потенциальных НЯ, связанных с пирфенидоном, у пациентов с ИЛФ включают график постепенного повышения дозы, коррекцию дозы пирфенидона в зависимости от веса пациента и прием пирфенидона во время еды [21]. Все пациенты должны быть проинформированы о необходимости избегать воздействия прямых солнечных лучей и мерах защиты от солнца. Кроме того, перед назначением антифибротических средств следует учитывать лекарственное взаимодействие. Поскольку пирфенидон метаболизируется CYP1A2, необходимо избегать или корректировать дозу таких лекарств, как ципрофлоксацин и флувоксамин, и тщательно мониторировать развитие НЯ.

Согласно данным исследования NCT03420235 средний общий балл удовлетворенности лечением пирфенидоном согласно опроснику «Опыт пациентов и удовлетворенность лечением» (Patient Experiences and Satisfaction

with Medications – PESAм) через 6 мес. терапии составил 2,1 (по шкале от -5 (очень неудовлетворен) до +5 (очень доволен), при этом воспринимаемая эффективность лекарства была оценена как значительно более важная, чем побочные эффекты ( $p = 0,001$ ) [22].

С 2011–2012 гг. создается ряд регистров ИЛФ для мониторинга течения заболевания в реальных популяциях пациентов [23–27]. В отличие от РКИ с, как правило, достаточно жесткими критериями включения/исключения пациентов, регистры не исключают пациентов на основании тяжести заболевания, наличия сопутствующих заболеваний или применяемых лекарств, и делают их данные более репрезентативными для клинической практики. Регистр PROOF был запущен в октябре 2013 г. в Бельгии и Люксембурге [28]. Из 277 пациентов, включенных в регистр PROOF, 233 (84,1%) получали пирфенидон. В течение 12 мес. наблюдения функция легких оставалась относительно стабильной у пациентов с ИЛФ, получавших пирфенидон (рис. 3). Менее чем у трети пациентов наблюдалось абсолютное снижение на  $\geq 10\%$  в процентах прогнозируемой ФЖЕЛ или  $\geq 15\%$  в процентах прогнозируемого DLco через 24 мес. Только 4,3% пациентов окончательно прекратили прием пирфенидона из-за НЯ, что подтверждает возможность их эффективной коррекции. Среди 233 пациентов, принимавших пирфенидон, у 31,8% пациентов было отмечено временное снижение дозы, а у 12,9% – временное прекращение лечения, причем наиболее часто известной причиной в каждом случае было развитие НЯ.

В Российской Федерации в 2016 г. был внедрен национальный регистр пациентов с ИЛФ по инициативе Российского респираторного общества [29]. Анализ первого года работы регистра показал, что антифибротическую терапию получали лишь 9,5% больных с ИЛФ ( $n = 90$ ), при этом 68% из них получали нинтеданиб, 32% – пирфенидон. За период работы регистра доля пациентов с ИЛФ на антифибротической терапии увеличилась на 5,4 и 6,2% соответственно, однако анализ эффективности антифибротической терапии не проводился из-за недостаточного числа пациентов.

В исследованиях РКП было выявлено влияние пирфенидона на качество жизни пациентов с ИЛФ [30]. Один год антифибротической терапии привел к улучшению качества жизни в соответствии с опросником SF-36. Более

70% пациентов после 1 года антифибротического лечения сообщили об отсутствии ухудшения качества жизни по шкале SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire – опросник госпиталя Святого Георгия), в то время как 28% пациентов сообщили об улучшении общего показателя SGRQ. Наибольшее улучшение было отмечено в области физической активности (40% пациентов).

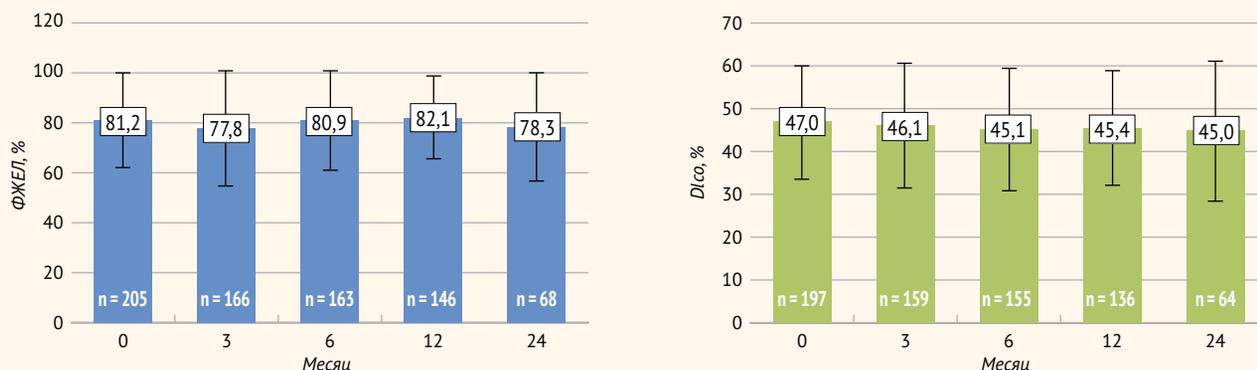
В литературе активно обсуждаются маркеры, которые позволили бы предсказать эффективность антифибротической терапии. Так, ретроспективный анализ снимков КТ 65 пациентов с ИЛФ, получающих пирфенидон, показал, что среди пациентов с паттерном возможной обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) чаще наблюдается хороший ответ на терапию в виде замедления снижения DLco через 6 и 12 мес. от начала терапии по сравнению с пациентами с ОИП [31]. В исследовании M. Bocchino, D. Bruzzese et al. было показано, что пирфенидон ассоциирован с лучшей выживаемостью у пациентов на более поздних стадиях ИЛФ (GAP-3 или TORVAN IV) по сравнению с нинтеданибом [32]. Активно изучается влияние генетических полиморфизмов на эффективность антифибротической терапии у пациентов с ИЛФ [33]. Так, в исследовании A. Kubbara, W.H. Amundson была выявлена взаимосвязь между аллелями TOLLIP rs5743890 CC и CT, а также TGF-B1 rs 1800470 и увеличением выживаемости при лечении пирфенидоном [34].

Был проведен ряд исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности одновременного использования пирфенидона и нинтеданиба. Было высказано предположение, что комбинированная терапия может привести к большему эффекту, поскольку препараты имеют различные механизмы действия. Несколько исследований продемонстрировали приемлемую безопасность и переносимость подобной терапии (хотя и с более частым возникновением НЯ в виде тошноты и рвоты), однако эффективность комбинированной антифибротической терапии доказана не была [35–37]. НЯ наблюдались у 71,1–98,9 и 26–35,3% пациентов вынуждены были прервать лечение по причине НЯ [35–37].

В настоящее время пирфенидон не одобрен для применения при заболеваниях, сопровождающихся прогрессирующим легочным фиброзом, помимо ИЛФ [38]. В РКИ фазы 2, в котором приняли участие 253 пациента

● **Рисунок 3.** Изменения ФЖЕЛ и DLco в течение 12 месяцев применения пирфенидона

● **Figure 3.** Changes in FVC and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLco) during pirfenidone use for 12 months



с прогрессирующим фиброзирующим неклассифицируемым ИЗЛ, первичным показателем эффективности было среднее значение изменения ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем в течение 24 нед. В то время как пирфенидон, по-видимому, продемонстрировал эффективность при снижении ФЖЕЛ на 87,7 мл в группе лечения по сравнению со 157,1 мл в группе плацебо, полученные данные показали чрезмерную внутрииндивидуальную вариабельность, а также физиологически сомнительные результаты. Таким образом, заранее определенные статистические модели не могли быть использованы для анализа первичной конечной точки.

РКИ RELIEF, исследование фазы 2b, включавшее пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом (ПЛФ), вызванным аутоиммунным заболеванием, гиперсенситивным пневмонитом, асбестозом или неспецифической интерстициальной пневмонией [39]. Это исследование было преждевременно прекращено после того, как только 127 пациентов были рандомизированы из-за медленного набора. Хотя это исследование показало более медленное снижение ФЖЕЛ, прогнозируемое в группе лечения по сравнению с плацебо (-36,6 мл против -114,4 мл; разница в лечении составила 80 мл, 95% ДИ от -40,0 до 210,0,  $p = 0,21$ ) [38]. Таким образом, необходима дальнейшая оценка эффективности пирфенидона у пациентов с ПЛФ.

01.05.2023 в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению от 01.02.2023 №43-р «О мощностии коечного фонда и профиле коек Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения “Городская многопрофильная больница №2” с целью оптимизации медицинской деятельности медицинских структурных подразделений» организован Экспертный центр по профилю «Пульмонология». С учетом сегодняшних потребностей здравоохранения Санкт-Петербурга определены приоритетные направления деятельности Экспертного центра по профилю «Пульмонология». Одними из них являются интерстициальные заболевания легких, сопровождающиеся прогрессирующим легочным фиброзом, требующие проведения антифибротической

терапии. Сформирован регистр этих пациентов, который предполагает их динамическое наблюдение, оценку развития нежелательных явлений, исследование биомаркеров прогрессирующего заболевания и ответа на антифибротическую терапию. В настоящее время в регистр включено 72 пациента с идиопатическим легочным фиброзом, получающих антифибротическую терапию, из них 11 пациентов, получающих пирфенидон (в том числе ПИРФАСПЕК®, Россия). Средняя продолжительность применения пирфенидона составляет  $2,5 \pm 0,82$  г. У 8 пациентов НЯ отсутствуют, у 3 пациентов имеет место тошнота, диарея умеренной степени тяжести, корректирующиеся диетическими рекомендациями, не требующие редукции дозы препарата. Два пациента были переведены на пирфенидон в связи с НЯ, развившимися на фоне использования нинтеданиба.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время пирфенидон является одним из двух антифибротических препаратов, одобренных и рекомендуемых международными и отечественными клиническими рекомендациями для лечения ИЛФ. Многочисленные исследования, как РКИ, так и исследования реальной клинической практики, продемонстрировали потенциал пирфенидона в улучшении прогноза у пациентов, страдающих ИЛФ. Препарат эффективен в замедлении прогрессирования заболевания и снижения смертности. В большинстве случаев пирфенидон переносится удовлетворительно, а нежелательные эффекты не имеют неблагоприятных отдаленных последствий и могут нивелироваться при коррекции дозы. Опыт Экспертного центра по профилю «Пульмонология» СПб ГБУЗ «ГМПБ №2» не противоречит результатам РКИ и РКП относительно эффективности и безопасности применения пирфенидона.



Поступила / Received 31.01.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2024  
Принята в печать / Accepted 11.03.2024

## Список литературы / References

- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/ERS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1811–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>.
- Natsuizaka M, Chiba H, Kurohama K, Otsuka M, Kudo K, Mori M et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:773–779. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0566OC>.
- Schäfer SC, Funke-Chambour M, Berezowska S. Idiopathic pulmonary fibrosis-epidemiology, causes, and clinical course. *Pathologie*. 2020;41(1):46–51. <https://doi.org/10.1007/s00292-019-00747-x>.
- Чикина СЮ, Черняк АВ, Мерзоева ЗМ, Тюрин ИЕ, Авдеев СН. Регистр больших идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2020;30(2):173–183. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1295/1007>. Chikina SYu, Chernyak AV, Merzhoeva ZM, Tyurin IE, Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):173–183. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1295>.
- Bonella F, Spagnolo P, Ryerson C. Current and Future Treatment Landscape for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drugs*. 2023;83(17):1581–1593. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01950-0>.
- Авдеев СН, Трушенко НВ. Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: соотношение эффективности и безопасности. *Медицинский совет*. 2018;(15):131–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-131-136>. Avdeev SN, Trushenko NV. Antifibrotic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: efficiency / safety ratio. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(15):131–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-131-136>.
- Bang AA, Bang S, Bang A, Acharya S, Shukla S. Recent Advances in the Treatment of Interstitial Lung Diseases. *Cureus*. 2023;15(10):e48016. <https://doi.org/10.7759/cureus.48016>.
- Guo H, Sun J, Zhang S, Nie Y, Zhou S, Zeng Y. Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis: recent insights and emerging therapies. *Front Pharmacol*. 2023;14:1205948. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1205948>.
- Nakamura Y, Shimizu Y, Fujimaki-Shiraishi M, Uchida N, Takemasa A, Niho S. A Protective Effect of Pirfenidone in Lung Fibroblast-Endothelial Cell Network via Inhibition of Rho-Kinase Activity. *Biomedicines*. 2023;11(8):2259. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082259>.

11. Gan D, Cheng W, Ke L, Sun AR, Jia Q, Chen J et al. Biphasic Effect of Pirfenidone on Angiogenesis. *Front Pharmacol.* 2021;12:804327. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.804327>.
12. Kang JH, Yang MS, Kim DW, Park CW. In vivo pharmacokinetic and pharmacodynamic study of co-spray-dried inhalable pirfenidone microparticles in rats. *Drug Deliv.* 2022;29(1):3384–3396. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2149899>.
13. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- $\beta$ -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci.* 2014;58:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.02.014>.
14. Song X, Yu W, Guo F. Pirfenidone suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis and periostin expression in rats. *Exp Ther Med.* 2018;16(3):1800–1806. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6378>.
15. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>.
16. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4).
17. Behr J, Nathan SD, Costabel U, Albera C, Wuyts WA, Glassberg MK et al. Efficacy and Safety of Pirfenidone in Advanced Versus Non-Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Post-Hoc Analysis of Six Clinical Studies. *Adv Ther.* 2023;40(9):3937–3955. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02565-3>.
18. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin CY, Hormel P, Hulter HN, Noble PW. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration.* 2017;94(5):408–415. <https://doi.org/10.1159/000479976>.
19. Cottin V, Koschel D, Günther A, Albera C, Azuma A, Sköld CM et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Research.* 2018;4(4):00084–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00084-2018>.
20. Mandovra NP, Vaidya PJ, Shah RS, Nighojkar AS, Chavhan VB, Lohiya A et al. Factors Affecting Best-Tolerated Dose of Pirfenidone in Patients with Fibrosing Interstitial Lung Disease. *J Clin Med.* 2023;12(20):6513. <https://doi.org/10.3390/jcm12206513>.
21. Molina-Molina M, Shull JG, Vicens-Zygmunt V, Rivera-Ortega P, Antoniou K, Bonella F et al. Gastrointestinal pirfenidone adverse events in idiopathic pulmonary fibrosis depending on diet: the MADIET clinical trial. *Eur Respir J.* 2023;62(4):2300262. <https://doi.org/10.1183/13993003.00262-2023>.
22. Moor CC, Mostard RLM, Grutters JC, Bresser P, Aerts JGIV, Dirksen CD et al. Patient expectations, experiences and satisfaction with nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: a quantitative study. *Respir Res.* 2020;21(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01458-1>.
23. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J.* 2015;46:186–196. <https://doi.org/10.1183/09031936.00217614>.
24. Ferrara G, Carlson L, Palm A, Einarsson J, Olivestén C, Sköld M. Idiopathic pulmonary fibrosis in Sweden: report from the first year of activity of the Swedish IPF-Registry. *Eur Clin Respir J.* 2016;3:31090. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v3.11090>.
25. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018;19:141. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0845-5>.
26. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J.* 2017;49:1601592. <https://doi.org/10.1183/13993003.01592-2016>.
27. O'Brien EC, Durham MT, Gamerman V, Garfinkel S, Anstrom KJ, Palmer SM, Noscenti CS. Rationale for and design of the Idiopathic Pulmonary Fibrosis - PProspective Outcomes (IPF-PRO) registry. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3:e000108. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2015-000108>.
28. Wuyts WA, Dahlqvist C, Slabbynck H, Schlessers M, Gusbin N, Compere C et al. Longitudinal clinical outcomes in a real-world population of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the PROOF registry. *Respir Res.* 2019;20(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1182-z>.
29. Терпигорев СА, Белевский АС. Эффективность и безопасность пирфенидона у больных идиопатическим легочным фиброзом: данные многоцентровых и локальных исследований. *Практическая пульмонология.* 2019;(3):56–60. Режим доступа: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=1&issueid=475&artid=5882>. Terpigorev SA, Belevsky AS. Efficacy and safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: data from multicenter and local studies. *Prakticheskaya Pul'monologiya.* 2019;(3):56–60. (In Russ.) Available at: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=1&issueid=475&artid=5882>.
30. Jastrzębski D, Kotorz-Nosal S, Galle D, Gałęcka-Turkiewicz A, Warzecha J, Majewski S et al. Expectations, symptoms, and quality of life before and after 1 year of Pirfenidone treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-arm, open-label nonrandomized study. *Health Sci Rep.* 2023;6(8):e1449. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1449>.
31. Ma M, Cao M, Gao Y, Qiu X, Jiang H, Cai H. Diagnostic finding on high-resolution computed tomography (HRCT) predicts a good response to pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(19):e33722. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033722>.
32. Bocchino M, Bruzzese D, Scioscia G, Capiteli L, Tondo P, Rea G et al. Disease stage-related survival in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with nintedanib and pirfenidone: An exploratory study. *Respir Med Res.* 2023;84:101013. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2023.101013>.
33. Alonso-Gonzalez A, Tosco-Herrera E, Molina-Molina M, Flores C. Idiopathic pulmonary fibrosis and the role of genetics in the era of precision medicine. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1152211. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1152211>.
34. Kubbara A, Amundson WH, Herman A, Lee AM, Bishop JR, Kim HJ. Genetic variations in idiopathic pulmonary fibrosis and patient response to pirfenidone. *Heliyon.* 2023;9(8):e18573. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18573>.
35. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2018;52(4):1800230. <https://doi.org/10.1183/13993003.00230-2018>.
36. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(3):356–363. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1301OC>.
37. Huh JY, Lee JH, Song JW. Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1301923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1301923>.
38. Ryerson CJ, Urbana TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;42:750–757. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131912>.
39. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):476–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3).

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Волчков, О.Н. Титова  
 Концепция и дизайн исследования – Н.А. Кузубова  
 Написание текста – Н.А. Кузубова, Д.Б. Склярова  
 Сбор и обработка материала – Д.Б. Склярова  
 Обзор литературы – Д.Б. Склярова  
 Анализ материала – Н.А. Кузубова  
 Редактирование – Н.А. Кузубова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.А. Волчков, О.Н. Титова

### Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir A. Volchok, Olga N. Titova  
 Study concept and design – Natalia A. Kuzubova  
 Text development – Natalia A. Kuzubova, Daria B. Skliarova  
 Collection and processing of material – Daria B. Skliarova

Literature review – **Daria B. Skliarova**

Material analysis – **Natalia A. Kuzubova**

Editing – **Natalia A. Kuzubova**

Approval of the final version of the article – **Vladimir A. Volchkov, Olga N. Titova**

---

#### **Информация об авторах:**

**Кузубова Наталия Анатольевна**, д.м.н., начальник Экспертного центра по профилю «Пульмонология», Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; kuzubova@mail.ru

**Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titovaon@spb-gmu.ru

**СклярOVA Дарья Борисовна**, к.м.н., заведующий амбулаторно-консультативным отделением №2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология», Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; darya\_sklyarova@mail.ru

**Волчков Владимир Анатольевич**, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

#### **Information about the authors:**

**Natalia A. Kuzubova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Expert Center on the Profile of "Pulmonology", City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia; kuzubova@mail.ru

**Olga N. Titova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titovaon@spb-gmu.ru

**Daria B. Skliarova**, Cand. Sci. (Med.), Head of Outpatient Department No. 2, Expert Center on the profile «Pulmonology», City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia; darya\_sklyarova@mail.ru

**Vladimir A. Volchkov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

# Клинический пример назначения индакатерола / гликопиррония бромида пациенту с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей патологией

Г.Л. Игнатова, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>, [iglign@mail.ru](mailto:iglign@mail.ru)

В.Н. Антонов<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, [ant-vn@yandex.ru](mailto:ant-vn@yandex.ru)

И.А. Захарова, <https://orcid.org/0009-0000-1139-1818>, [zaharowa.inna2012@yandex.ru](mailto:zaharowa.inna2012@yandex.ru)

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

## Резюме

В течение последних двух десятилетий комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих бронходилататоров (ДДБА) широко использовались для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Их назначение было основано на крупных исследованиях, показывающих, что эта терапевтическая схема была более эффективной по сравнению с плацебо и монотерапией. В статье представлен клинический случай пациента с тяжелым течением ХОБЛ и ишемической болезнью сердца (ИБС). Обсуждается актуальность применения двойной бронходилатационной терапии, при переходе с комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего бронходилататора (ИГКС / ДДБА). У пациента с ХОБЛ и ИБС, фибрилляцией предсердий на фоне использования ИГКС / ДДБА имелись прогрессирующая дыхательная недостаточность, частые обострения, выраженная симптоматика. Поскольку существуют данные, что применение ИГКС / ДДБА имеет ряд ограничений при сочетанном течении ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях, прежде всего при ИБС и нарушениях ритма было рекомендовано заменить терапию на комбинацию двойных бронходилататоров – β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия. Результатами явились стабилизация состояния, уменьшение клинических проявлений, отсутствие сердечно-сосудистых осложнений. Были сделаны выводы: двойная бронходилатационная терапия комбинацией гликопиррония бромида и индакатерола у пациентов с ХОБЛ является приоритетной, в том числе при сочетанном течении с сердечно-сосудистой патологией; не наблюдается увеличения сердечно-сосудистых событий у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС; применяемый ингалятор Бризхалер интуитивно понятен пациенту и имеет преимущества перед другими средствами доставки.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, двойная бронходилатация, гликопиррония бромид + индакатерол

**Для цитирования:** Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Захарова ИА. Клинический пример назначения индакатерола / гликопиррония бромида пациенту с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей патологией. *Медицинский совет.* 2024;18(9):27–30. <https://doi.org/10.21518/ms2024-207>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical case of indacaterol / glycopyrronium bromide prescription in a patient with severe copd and concomitant pathology

Galina L. Ignatova, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>, [iglign@mail.ru](mailto:iglign@mail.ru)

Vladimir N. Antonov<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, [ant-vn@yandex.ru](mailto:ant-vn@yandex.ru)

Inna A. Zakharova, <https://orcid.org/0009-0000-1139-1818>, [zaharowa.inna2012@yandex.ru](mailto:zaharowa.inna2012@yandex.ru)

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

## Abstract

Combinations of inhaled glucocorticosteroids (IHGC) and long-acting bronchodilator inhalers (LABA inhalers) have been widely used to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD) over the past two decades. Prescription of these drugs was based on large studies showing that this therapeutic regimen was more effective compared to placebo and monotherapy. The article presents a clinical case report of a patient with severe course of COPD and coronary heart disease (CHD). Up-to-date concepts of using dual bronchodilator therapy when switching from combinations of inhaled glucocorticosteroids and long-acting bronchodilator inhalers (IHGC/LABA) is discussed. A patient with COPD and coronary artery disease, atrial fibrillation while using IHGC/LABA had progressive respiratory failure, frequent exacerbations, and acute symptomatology. As there is evidence that the use of IHGC/LABA has a number of limitations in the combined course of COPD and cardiovascular diseases, first of all in coronary artery disease and arrhythmias, it was recommended to replace therapy with a combination of dual bronchodilators –

a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and a long-acting  $\beta$  agonist (LABA). The therapy resulted in stabilization of the condition, reduction of clinical symptoms, and absence of cardiovascular complications. It has been concluded that the dual bronchodilator therapy with a combination of glycopyrronium bromide and indacaterol is prioritized in COPD, including COPD combined with cardiovascular pathology; no increase in cardiovascular events in patients with COPD combined with coronary artery disease is observed; Breezhaler inhaler is user-friendly for the patients and has advantages over other delivery devices.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, double bronchodilation, glycopyrronium bromide + indacaterol

**For citation:** Ignatova GL, Antonov VN, Zakharova IA. Clinical case of indacaterol / glycopyrronium bromide prescription in a patient with severe copd and concomitant pathology. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(9):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-207>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире, с растущим бременем, связанным со старением населения мира и продолжающимся воздействием факторов риска<sup>1</sup>. В течение последних двух десятилетий количество доступных ингаляционных препаратов, используемых для лечения пациентов с ХОБЛ, значительно увеличилось. Бронходилататоры длительного действия были признаны основой лечения ХОБЛ, а  $\beta$ 2-агонисты длительного действия (ДДБА) и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДАХ) в настоящее время являются основным методом лечения стабильной хронической обструктивной болезни легких [1]. ДДБА и ДДАХ достигают бронходилатации с помощью различных, но взаимодополняющих механизмов. И предыдущие исследования показали, что их комбинация улучшает функцию легких, что выражается в увеличении уровня объема выдоха за 1 секунду (ОФВ1), снижении одышки и улучшении качества жизни, а также снижении частоты обострений ХОБЛ [2].

В последнее время комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и ДДБА широко использовались для лечения ХОБЛ. Их назначение было основано на крупных исследованиях, показывающих, что эта терапевтическая схема была более эффективной по сравнению с плацебо и монотерапией ДДБА по снижению обострений ХОБЛ и улучшению функции легких и качества жизни. Тем не менее, эффективность комбинации ИГКС / ДДБА оказалась ниже по сравнению с комбинацией двух бронходилататоров (ДДБА / ДДАХ) в отношении улучшения функции легких, состояния здоровья и снижения обострений. Кроме того, применение ИГКС / ДДБА имеет ряд ограничений при сочетанном течении ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях, прежде всего при ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушениях ритма [3].

Целью данного клинического случая является демонстрация преимуществ выбора комбинации ДДБА / ДДАХ по сравнению с ИГКС / ДДБА у пациента с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А.Н.Н., 1952 г.р., обратился в Областной пульмонологический центр Челябинска 10.11.2023. Жалобы при обращении: усиление одышки в течение недели (одышка беспокоит при минимальной физической нагрузке и в покое), кашель с отхождением большого количества гнойной мокроты, общая слабость, ограничение физической активности, перебои в работе сердца (*табл. 1*).

Из анамнеза: ухудшение состояния в течение последних 7–8 дней, когда появились вышеперечисленные жалобы. Диагноз ХОБЛ был выставлен более 10 лет назад. Кашлевой анамнез более 10 лет, обострения 2–3 раза в год. Курит, ИК – 30 пачка/лет. Профессиональный анамнез: рабочий металлургического комбината.

Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения III ФК, нарушения ритма по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма. НК IIБ ст., III ФК.

Объективные данные: рост 172 см, вес 72 кг, ИМТ 24,3 кг/м<sup>2</sup>. Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук – коробочный. При аускультации дыхание ослабленное, проводится во все отделы, в средних и нижних отделах сухие хрипы, ЧДД 22 в мин. Тоны сердца глухие, неритмичные, ЧСС 90–110 в мин, АД 110/72 мм рт. ст.

После проведенного обследования пациенту поставлен окончательный диагноз: «ХОБЛ тяжелой степени тяжести, с частыми обострениями, выраженными симптомами. ДН1».

Сопутствующий диагноз: «ИБС – стенокардия напряжения III ФК. Постоянная тахиформа фибрилляции предсердий. Желудочковая экстрасистолия II градации по Лауну. ХСН IIБ ст., III ФК по NYHA, с низкой ФВ (38%). ХБП С3Б (СКФ 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)».

До обращения пациент получал терапию: будесонид / формотерол 160/4,5 мкг 2 вд. 2 раза в день; ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день; аписабан 2,5 мг 2 раза в день; дапаглифлозин 10 мг в первую половину дня; торасемид 20 мг в сут.; валсартан + сакубитрил 50 мг 1 т. 2 раза в день; метопролола сукцинат 25–50 мг под контролем ЧСС.

С учетом наличия дыхательной недостаточности, наличия сопутствующей патологии, фибрилляции предсердий с желудочковой экстрасистолией, отсутствия в общем анализе крови эозинофилии, было решено отменить будесонид / формотерол 160/4,5 мкг и назначить индакатерол / гликопиррония

<sup>1</sup> Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.

бромид 110/50 мкг 1 раз в сут. ингаляционно. Контрольный осмотр через 14 дней (табл. 2).

На повторном визите пациент отметил уменьшение одышки, улучшение общего самочувствия, увеличение толерантности физической нагрузки, нет ощущений перебоев ритма сердца при поддержании нормосистолии. Пациент отметил хорошую переносимость препарата и легкость использования ингалятора Бризхалер. Принято решение продолжить проводимую терапию.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Входящие в состав препарата Ультибро гликопирония бромид и индакатерол вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, взаимно усиливая

бронходилатирующий эффект друг друга за счет различного механизма действия, направленного на различные виды рецепторов [4]. Поскольку плотность расположения М-холинорецепторов и  $\beta_2$ -адренорецепторов в центральных и периферических дыхательных путях различается,  $\beta_2$ -адреномиметики более эффективны для бронхорелаксации периферических дыхательных путей, в то время как М-холиноблокаторы оказывают более выраженный эффект в отношении центральных дыхательных путей. Таким образом, комбинация М-холиноблокатора и  $\beta_2$ -адреномиметика способствует оптимальной бронходилатации на всем протяжении нижних дыхательных путей человека [5, 6].

Двойные комбинации антихолинэргиков с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (ДДБА / ДДАХ) по-прежнему занимают центральное место в международных

● **Таблица 1.** Данные инструментальных и лабораторных методов исследования при первичном обращении 10.11.2023

● **Table 1.** Findings of instrumental and laboratory tests during initial presentation on November 10, 2023

Показатель	Результат	Единицы	Референсный интервал
SpO <sub>2</sub>	91	%	>95
mMRC	3	баллы	0
Объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1): исходно / после пробы с бронходилататором	42/44	%	>80
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): исходно / после пробы с бронходилататором	66/68	%	>80
ОФВ1 / ФЖЕЛ: исходно / после пробы с бронходилататором	50/50	%	>70
Общий анализ крови	Лейкоциты: $8,7 \times 10^9$ /л. Эритроциты: $6,2 \times 10^9$ /л. Гемоглобин: 162 г/л. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 51,7%, лимфоциты – 37%, моноциты – 9,5%, базофилы – 0,3%, эозинофилы – 1,5% (130 кл/мкл)		Лейкоциты: $4,0-9,0 \times 10^9$ /л. Эритроциты: $4,3-6,2 \times 10^{12}$ /л. Гемоглобин: 130-160 г/л. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 47-72%, лимфоциты – 25-40%, моноциты – 4-10%, базофилы – 0-1%, эозинофилы – 1-5%
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	30/1,73	мл/мин/м <sup>2</sup>	70 ± 14
ЭКГ	Фибрилляция предсердий, со средней ЧСС 101 в 1 мин. Желудочковая экстрасистолия II градации по Лауну		
Фракция выброса (ФВ), по данным ЭХОКГ	38	%	>50

● **Таблица 2.** Данные инструментальных и лабораторных методов исследования в динамике 30.11.2023

● **Table 2.** Changes in findings of instrumental and laboratory tests dated November 30, 2023

Показатель	Результат	Единицы	Референсный интервал
SpO <sub>2</sub>	93	%	>95
mMRC	2	баллы	0
Объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1): исходно / после пробы с бронходилататором	45/47	%	>80
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): исходно / после пробы с бронходилататором	66/68	%	>80
ОФВ1 / ФЖЕЛ: исходно / после пробы с бронходилататором	50/50	%	>70
Общий анализ крови	Лейкоциты: $8,5 \times 10^9$ /л. Эритроциты: $5,6 \times 10^9$ /л. Гемоглобин: 152 г/л. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 53,1%, лимфоциты – 35,7%, моноциты – 9,2%, базофилы – 0,4%, эозинофилы – 1,6% (136 кл/мкл)		Лейкоциты: $4,0-9,0 \times 10^9$ /л. Эритроциты: $4,3-6,2 \times 10^{12}$ /л. Гемоглобин: 130-160 г/л. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 47-72%, лимфоциты – 25-40%, моноциты – 4-10%, базофилы – 0-1%, эозинофилы – 1-5%
ЭКГ	Фибрилляция предсердий, со средней ЧСС 85 в 1 мин. Желудочковая экстрасистолия не регистрируется		
Фракция выброса (ФВ), по данным ЭХОКГ	38	%	>50

и российских рекомендациях [7]. В настоящее время часть больных продолжает использовать комбинации ИГКС / ДДБА, несмотря на то, что такая терапия не является приоритетной.

Также остаются пациенты, у которых при выраженных симптомах стартовая терапия включает один бронхолитик в целях экономии финансовых средств. В проекте отечественных обновленных клинических рекомендаций больше нет комбинации ИГКС / ДДБА, а результаты исследования FLAME были столь убедительны, что послужили основанием для отказа от ИГКС / ДДБА при ХОБЛ во всем мире [8]. Кроме того, в данном исследовании продемонстрирована безопасность комбинации гликопиррония бромидом и индакатерола, прежде всего в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Двойная бронходилатационная терапия комбинацией гликопиррония бромидом и индакатерола у пациентов с ХОБЛ является приоритетной, в том числе при сочетанном течении с сердечно-сосудистой патологией.

2. При данной терапии не наблюдается увеличения сердечно-сосудистых событий у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС.

3. Применяемый ингалятор Бризхалер интуитивно понятен пациенту и имеет преимущества перед другими средствами доставки.



Поступила / Received 01.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024

Принята в печать / Accepted 20.04.2024

## Список литературы / References

- Papaioannou AI, Loukides S, Bakakos P, Kosmas EN, Rovina N, Steiropoulos P et al. Dual Bronchodilator in the Era of Triple Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2695–2705. <https://doi.org/10.2147/COPD.S273987>.
- Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Fabbri LM, Rennard S, Feldman GJ et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. *Chest.* 2017;151(2):340–357. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.028>.
- Hanania NA, Tashkin DP, Kerwin EM, Donohue JF, Denenberg M, O'Donnell DE et al. Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2017;126:105–115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.015>.
- Banerji D, Fogel R, Patalano F. Indacaterol/glycopyrronium: a dual bronchodilator for COPD. *Drug Discov Today.* 2018;23(1):196–203. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.015>.
- Rossi A, Zanardi E, Poletti V, Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1383–1392. <https://doi.org/10.2147/COPD.S55488>.
- Singh D, Wild JM, Saralaya D, Lawson R, Marshall H, Goldin J et al. Effect of indacaterol/glycopyrronium on ventilation and perfusion in COPD: a randomized trial. *Respir Res.* 2022;23(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01949-3>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356–392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):356–392. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222–2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

Написание текста – В.Н. Антонов

Сбор и обработка материала – Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

Обзор литературы – И.А. Захарова

Редактирование – Г.Л. Игнатова

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

## Contribution of authors:

Concept of the article – Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

Text development – Vladimir N. Antonov

Collection and processing of material – Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

Literature review – Inna A. Zakharova

Editing – Galina L. Ignatova

Approval of the final version of the article – Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

## Информация об авторах:

**Игнатова Галина Львовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [iglign@mail.ru](mailto:iglign@mail.ru)

**Антонов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [ant-vn@yandex.ru](mailto:ant-vn@yandex.ru)

**Захарова Инна Александровна**, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [zaharowa.inna2012@yandex.ru](mailto:zaharowa.inna2012@yandex.ru)

## Information about the authors:

**Galina L. Ignatova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [iglign@mail.ru](mailto:iglign@mail.ru)

**Vladimir N. Antonov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [ant-vn@yandex.ru](mailto:ant-vn@yandex.ru)

**Inna A. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [zaharowa.inna2012@yandex.ru](mailto:zaharowa.inna2012@yandex.ru)

## Случай астматического гранулематоза

С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова<sup>✉</sup>, ivv\_08@mail.ru, З.М. Мерзоева, Г.С. Нуралиева, Л.Ю. Никитина, З.Г.-М. Берикханов

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

### Резюме

Тяжелая форма астмы является актуальной проблемой болезнью органов дыхания и составляет 3–10% всех случаев астмы. Все чаще признается, что тяжелая бронхиальная астма состоит из множества гетерогенных фенотипов и их гистопатология, особенно в дистальных отделах дыхательных путей и интерстиции, остается малоизученной. Трансбронхиальная биопсия с видеосъемкой и гистологическим исследованием позволяют обнаружить различные изменения, включая случаи, связанные с гранулематозным воспалением в дополнение к эозинофильным инфильтратам. В представленном клиническом случае у пациента с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой при отсутствии аутоиммунных заболеваний трансбронхиальная биопсия с дальнейшим гистологическим исследованием биоптата выявила эозинофильную гранулему в виде полиповидных образований в легочной ткани и стенках мелких бронхов. Клеточный состав гранулемы был представлен макрофагальными элементами, скоплением лимфоцитов с примесью эозинофилов, отдельными плазматическими клетками, фибробластами и сосудами капиллярного типа со скоплениями эозинофилов. Проводимое лечение (базисная и анти-ИЛ-5 терапия), кроме достижения полного контроля симптомов БА, уменьшения заложенности носа, снижения уровня эозинофилов в крови, FENO, привела к исчезновению полипозного эозинофильного образования в слизистой бронхов. Подобная патология в литературе описывается как «астматический гранулематоз» и представляет интерес для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, хронический полипозный риносинусит, трансбронхиальная биопсия, эозинофильная гранулема, астматический гранулематоз

**Для цитирования:** Авдеев СН, Гайнитдинова ВВ, Мерзоева ЗМ, Нуралиева ГС, Никитина ЛЮ, Берикханов ЗГ-М. Случай астматического гранулематоза. *Медицинский совет*. 2024;18(9):32–36. <https://doi.org/10.21518/ms2024-027>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## A case of asthmatic granulomatosis

Sergey N. Avdeev, Viliya V. Gaynitdinova<sup>✉</sup>, ivv\_08@mail.ru, Zamira M. Merzhoeva, Galiya S. Nuralieva, Lidia Yu. Nikitina, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov

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

### Abstract

Severe asthma (SA) is a pressing problem in respiratory diseases and accounts for 3–10% of all asthma cases. It is increasingly recognized that SA consists of multiple heterogeneous phenotypes and their histopathology, especially in the distal airways and interstitium, remains poorly understood. Transbronchial biopsy with video imaging and histologic examination allow the detection of various changes, including cases associated with granulomatous inflammation in addition to eosinophilic infiltrates. In the presented clinical case of a patient with severe eosinophilic bronchial asthma in the absence of autoimmune diseases, transbronchial biopsy with further histologic examination of the biopsy specimen revealed eosinophilic granuloma in the form of polyp-like masses in the lung tissue and walls of small bronchi. The cellular composition of the granuloma was represented by macrophage elements, a cluster of lymphocytes with an admixture of eosinophils, individual plasma cells, fibroblasts and capillary vessels with clusters of eosinophils. The treatment (baseline and anti-IL5 therapy), in addition to achieving complete control of asthma symptoms, reduction of nasal congestion, reduction of blood eosinophils, FENO, led to the disappearance of polyposal eosinophilic formation in the bronchial mucosa. Such pathology is described in the literature as “asthmatic granulomatosis” and is of interest for further studies.

**Keywords:** severe bronchial asthma, chronic polyposal rhinosinusitis, transbronchial biopsy, eosinophilic granuloma, asthmatic granulomatosis

**For citation:** Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Merzhoeva ZM, Nuralieva GS, Nikitina LY, Berikkhanov ZG-M. A case of asthmatic granulomatosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-027>.

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

### ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая форма астмы является актуальной проблемой болезнью органов дыхания и составляет 3–10% всех случаев астмы. Все чаще признается, что тяжелая бронхиальная астма состоит из множества гетерогенных фенотипов

и их гистопатология, особенно в дистальных отделах дыхательных путей и интерстиции легких, остается малоизученной [1, 2].

Гистопатология бронхиальной астмы и тяжелой бронхиальной астмы в основном описана по результатам аутопсии и эндобронхиальной / трансбронхиальной

биопсии [3–5]. Трансбронхиальная биопсия с видеосъемкой и гистологическим исследованием позволяют обнаружить различные изменения, включая случаи, связанные с гранулематозным воспалением в дополнение к эозинофильным инфильтратам [6].

S.E. Wenzel et al. представили данные видеоторакокопической биопсии 19 взрослых пациентов с тяжелой резистентной к кортикостероидам (КС) бронхиальной астмой. Из них у 10 пациентов в легочной ткани было выявлено характерное для астмы поражение мелких дыхательных путей (астматический бронхиолит) в сочетании с плохо сформированными некротизирующими интерстициальными гранулемами. Наличие гранул предполагает, что иммунный процесс при тяжелой астме является более сложным, чем только Th2-воспаление, и включает элементы активации врожденного иммунитета, Th1- или Th17-воспаления. Эти процессы могут сопровождаться повышенной экспрессией таких цитокинов, как интерлейкин-8 или интерферон- $\gamma$ , которые ранее были идентифицированы при гранулематозном воспалении в слизистой бронхов у пациентов с тяжелой астмой, эозинофильной пневмонией и могут привести к развитию астматической гранулематозной гистопатологии [7, 8]. Описанные явления авторами предложено назвать «астматический гранулематоз» [1].

В связи с этим представляем клиническое наблюдение тяжелой бронхиальной астмы, протекающей с развитием эозинофильной гранулемы.

Пациент 39 лет обратился в сентябре 2019 г. с жалобами на малопродуктивный кашель с вязкой слизистой мокротой, приступы удушья 2–3 раза в течение суток (чаще ночью), одышку при физических нагрузках, постоянные заложенность носа, ринорею, отсутствие обоняния.

Диагноз «бронхиальная астма» был поставлен в 2014 г. Два года (2015–2016 гг.) принимал формотерол / будесонид 4,5 мг/160 мкг 2 раза в сут., на фоне проводимого лечения приступы удушья прекратились. В течение следующих 4 лет (2017–2019 гг.) было ухудшение состояния: отсутствие контроля, 2–3 госпитализации в течение года по поводу тяжелого обострения БА. В марте 2019 г. при обследовании выявлены выраженная эозинофилия до 17,9% (1480 клеток в 1 мкл), высокий уровень общего иммуноглобулина (IgE) 1535 МЕ/мл. По данным компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух носа: полипозный риносинусит; КТ легких: бронхиолит, периферическое образование левого легкого. Рекомендована биопсия. Фибробронхоскопия выявила пролапс мембранозной части трахеи, большое количество слизистого вязкого секрета в бронхах, санация не выполнена из-за повышенной контактной реактивности. При углубленном обследовании были исключены синдром Черджа-Стросса, бронхолегочный аспергиллез, паразитарные заболевания (описторхоз, лямблиоз, токсокароз, аскаридоз) и туберкулез легких.

В анамнезе жизни курение около 12 лет до 2 пачек в сут. (ИК 24 пачка/лет), отсутствие аллергических реакций и наследственной отягощенности по бронхиальной астме.

При объективном обследовании состояние средней тяжести. Нормостенического телосложения. Умеренно-го питания. Костно-мышечная система без особенностей.

Кожные покровы, видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа – не увеличена. Периферических отеков нет. При пальпации грудная клетка эластична, безболезненна. Новое дыхание затруднено. При перкуссии звук коробочный. При аускультации легких дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие хрипы по всем легочным полям, ЧДД 22 в мин., SpO<sub>2</sub> – 96%, АСТ 13 баллов. Область сердца не изменена. При аускультации сердечные тоны приглушены, ритм правильный, ЧСС – 100 ударов в мин. Границы сердца не расширены. Пульс правильный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 120/80 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Зев чистый. Живот безболезненный, мягкий, участвует в дыхании. Печень – размеры по Курлову 11 × 10 × 9 см, безболезненная при пальпации. Желчный пузырь не пальпируется. Симптом Ортугера отрицательный. Селезенка 6 × 7 см. Стул в норме.

Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез в норме расстройства отсутствует.

Повторное лабораторно-инструментальное обследование выявило в крови эозинофилию до 20% (1510 клеток в 1 мкл); повышение уровня общего иммуноглобулина (Ig) E до 1057 МЕ/мл, FENO до 271 ppb, отсутствие маркеров системных васкулитов (pANCA, cANCA) и бронхолегочного аспергиллеза (IgE, IgG *Aspergillus fumigatus*); умеренную генерализованную бронхиальную обструкцию – ФЖЕЛ 5,17 л (96%), ОФВ<sub>1</sub> 2,61 л (60%), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 50,6, МОС 25–75% – 1,09 л (24%).

По данным КТ органов грудной клетки обнаружены признаки хронического бронхита, бронхиолит и веретеновидные образования с обеих сторон, больше в нижней доле слева (бронхоэктазы?) (рис. 1). Для уточнения генеза образования в нижней доле левого легкого проведена компьютерная томография ОГК с контрастированием, по результатам которой сделано следующее заключение: множественные бронхоэктазы в обоих легких, заполненные содержимым; бластома маловероятна. Косвенные признаки хронического бронхита. Бронхиолит.

- **Рисунок 1.** КТ-картина легких (март 2019 г.): бронхиолит, подозрение на периферическое образование левого легкого
- **Figure 1.** Lung CT image (March 2019): bronchiolitis, suspected peripheral left lung nodule



Проведение бронхофиброскопии с трансбронхиальной щипцевой биопсией показало образование нижней доли левого легкого с обтурацией просвета субсегмента В8, характер которой требовал гистологической оценки, и хронический трахеобронхит на фоне очаговой атрофии слизистой в стадии гнойного воспаления в нижней доле левого легкого (рис. 2). В промывных водах большое количество слизи, отсутствие микобактерий туберкулеза, альвеолярных макрофагов и атипических клеток.

В то же время гистологическое исследование биоптата показало полиповидные образования в легочной ткани и стенках мелких бронхов из макрофагальных элементов, скоплений лимфоцитов с примесью эозинофилов, отдельных плазматических клеток, фибробластов и сосудов капиллярного типа. Мелкие сосуды содержат скопления эозинофилов. Поверхность полипов покрыта респираторным эпителием с очагами плоскоклеточной метаплазии и детрита. Было дано заключение: эозинофильная гранулема слизистой бронха.

Таким образом, на основании представленных данных был поставлен диагноз «тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, неконтролируемое течение. Хронический полипозный риносинусит. Эозинофильная гранулема слизистой бронха».

К базисной терапии пациента (флутиказон / салметерол 50/500 мкг 2 раза в сут.) дополнительно назначен меполизумаб 100 мг 1 раз в 4 нед., который пациент принимал 6 мес. Далее пациент был переведен на реслизумаб 3 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 4 нед.

При динамическом наблюдении после назначения анти-ИЛ-5 терапии отмечено уменьшение заложенности носа, одышки и свистящих хрипов, достижение полного контроля симптомов, снижение уровня эозинофилов до 70 клеток в 1 мкл; общего IgE до 308 МЕ/мл, FENO до 15ppb. Также улучшились показатели спирометрии: ФЖЕЛ с 5,17 (96%) до 6,35 л (118%); ОФВ<sub>1</sub> с 2,61 (60%) до 4,31 л (117%); ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ с 50,6 до 68,4; МОС 25–75% с 1,09 (24%) до 2,69 л/сек (58%).

Проведенная КТ легких через 9 мес. от начала лечения выявила частичное освобождение просвета бронхов, ранее заполненных содержимым. Через 2 года на фоне продолжающегося лечения образования полностью исчезли (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном случае тяжелая эозинофильная бронхиальная астма протекала с образованием эозинофильной гранулемы в виде полиповидных образований в легочной ткани и стенках мелких бронхов из макрофагальных элементов, скоплений лимфоцитов с примесью эозинофилов, отдельных плазматических клеток, фибробластов и сосудов капиллярного типа. В приведенном клиническом случае проводимая патогенетическая терапия (флутиказон / салметерол 50/500 мкг 2 раза в сут. + анти-ИЛ-5-терапия 1 раз в 4 нед.) кроме достижения контроля симптомов БА, уменьшения заложенности носа, снижения уровня эозинофилов в крови, FENO, привела

к исчезновению эозинофильного образования в слизистой бронхов.

Известно, что хроническая тканевая эозинофилия инициирует ремоделирование тканей посредством их секреторных продуктов, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста бета (TGFβ) и профибротический остеопонтин [6]. Подобные изменения с небольшим полипозным поражением в главном бронхе у пациента с астмой представлены в наблюдении A. Niimi et al. Результаты гистологического исследования также показали воспалительный полип с заметной инфильтрацией эозинофилов [9].

В исследовании S.E. Wenzel et al, в которое было включено 19 взрослых пациентов с тяжелой стероидозависимой бронхиальной астмой, у всех пациентов были взяты множественные односторонние клиновидные биопсии из правого (трех) или левого (двух) легкого.

● **Рисунок 2.** Эндобронхиальная картина поражения у пациента с тяжелой бронхиальной астмой

● **Figure 2.** Endobronchial lesion view in a patient with severe bronchial asthma



● **Рисунок 3.** КТ-картина легких (март 2021 г.): положительная динамика по сравнению с предыдущими исследованиями. Менее выраженные утолщения стенок бронхов, содержимого в просветах бронхов практически нет

● **Figure 3.** Lung CT image (March 2021): improvement as compared to the previous examinations. Less pronounced bronchial wall thickening, the bronchial lumens have almost no contents



В 10 из 19 случаев тяжелой бронхиальной астмы было выявлено сочетание 3 патологических проявлений, о которых ранее не сообщалось (астматическое воспаление дыхательных путей, мононуклеарное воспаление альвеолярной перегородки и плохо разграниченные некротизирующие гранулемы). В терминальных бронхиолах во всех 10 случаях наблюдались гиперплазия сосочкового эпителия, гиперплазия базальных клеток и метаплазия бокаловидных клеток. Закупорка мелких бронхов слизистыми пробками была отмечена в 8 из 10 случаев (80%), а легкая бронхиоэктазия – в 60%. Утолщение субэпителиальной базальной мембраны, характерное для астмы, наблюдалось во всех случаях, но более выражено было у 5 пациентов. Эозинофилы были легко идентифицированы в 70% биоптатов, а плазмоцитоподобные лимфоциты и плазматические клетки присутствовали в виде агрегатов в 60%. В большинстве случаев отмечался пятнистый подслизистый и перибронхиолярный фиброз, а мышечная гипертрофия мышечных бронхов была повсеместной, но в 8 случаях выраженной. Фиброзной облитерации или значительного сужения просветов дыхательных путей не наблюдалось. В 7 из 10 случаев было либо повышенное содержание FeNO (>30 ppb), либо эозинофилия периферической крови (>300/мкл), несмотря на постоянный прием системных кортикостероидов. В этих 10 случаях наблюдался астматический бронхиолит, включая метаплазию бокаловидных клеток, утолщение базальных мембран, тканевую эозинофилию и выраженную гипертрофию мышечных стенок со слизистыми пробками, которые не являются частью спектра инфекции, гиперчувствительного пневмонита (ГП), аспирации или аутоиммунного заболевания. Хотя сопутствующий

гранулематозный процесс может указывать и на ГП, однако отсутствие интерстициальных или узловых изменений на компьютерной томографии дополнительно опровергло диагноз гиперчувствительного пневмонита [10]. Авторы после проведения дифференциальной диагностики посчитали, что клинико-патологический профиль в этих 10 случаях лучше всего описывается термином «астматический гранулематоз», отражающий астматические изменения мелких дыхательных путей и процессы гранулематозного заболевания [1].

Наличие астматического бронхиолита с интерстициальными плохо сформированными гранулемами без некроза при тяжелой бронхиальной астме при отсутствии других известных причин гранулематозного заболевания легких описано еще в одном исследовании. Выявленные изменения также были охарактеризованы как астматический гранулематоз [5]. Также существует мнение, что тяжелое эозинофильное воспаление дыхательных путей на несколько лет предшествует развитию васкулита [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае у пациента с тяжелой бронхиальной астмой при отсутствии аутоиммунных заболеваний и аспергиллеза выявлена эозинофильная гранулема легких и слизистой бронха. Подобная патология в литературе описывается как «астматический гранулематоз» и представляет интерес для дальнейших исследований.



Поступила / Received 08.12.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 31.01.2024  
Принята в печать / Accepted 05.02.2024

## Список литературы / References

- Wenzel SE, Vitari CA, Shende M, Strollo DC, Larkin A, Yousem SA. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(6):501–517. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0476OC>.
- 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/10.1183/09031936.00202013>.
- Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW, Spahn JD. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest.* 2003;124(1):32–41. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.32>.
- Gordon IO, Husain AN, Charbeneau J, Krishnan JA, Hogarth DK. Endobronchial biopsy: a guide for asthma therapy selection in the era of bronchial thermoplasty. *J Asthma.* 2013;50(6):634–641. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.794239>.
- Trejo Bittar HE, Doberer D, Mehrad M, Strollo DC, Leader JK, Wenzel S, Yousem SA. Histologic Findings of Severe/Therapy-Resistant Asthma From Video-assisted Thoracoscopic Surgery Biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(2):182–188. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000777>.
- Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy.* 2020;75(12):3087–3099. <https://doi.org/10.1111/all.14620>.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218–224. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
- Niimi A, Amitani R, Ikeda T, Kubo Y, Tanaka E, Kuze F. Inflammatory bronchial polyps associated with asthma: resolution with inhaled corticosteroid. *Eur Respir J.* 1995;8(7):1237–1239. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08071237>.
- Bogaert P, Tournoy KG, Naessens T, Grooten J. Where asthma and hypersensitivity pneumonitis meet and differ: noneosinophilic severe asthma. *Am J Pathol.* 2009;174(1):3–13. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.071151>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев

Написание текста – В.В. Гайнитдинова

Сбор и обработка материала – Г.С. Нуралиева, З.М. Берикханов

Обзор литературы – В.В. Гайнитдинова, З.М. Мерджоева, Г.С. Нуралиева, Л.Ю. Никитина

Редактирование – Г.С. Нуралиева, З.М. Берикханов

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

**Contribution of authors:***Concept of the article* – **Sergey N. Avdeev***Text development* – **Viliya V. Gaynitdinova***Collection and processing of material* – **Galiya S. Nuralieva, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov***Literature review* – **Viliya V. Gaynitdinova, Zamira M. Merzhoeva, Galiya S. Nuralieva, Lidia Yu. Nikitina***Editing* – **Galiya S. Nuralieva, Zelimkhan G.-M. Berikkhanov***Approval of the final version of the article* – **Sergey N. Avdeev****Согласие пациентов на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing their data.**Информация об авторах:****Авдеев Сергей Николаевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)**Гайнитдинова Вилия Вилевна**, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)**Мержоева Замира Магомедовна**, к.м.н., заведующий пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы №4; руководитель клинического отдела Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология», доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; [zamira.merzoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzoeva@bk.ru)**Нуралиева Галия Сериковна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; [galia32@yandex.ru](mailto:galia32@yandex.ru)**Никитина Лидия Юрьевна**, д.м.н., врач-методист Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7722-5457>; [nikitina\\_l\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:nikitina_l_yu@staff.sechenov.ru)**Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич**, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>; [bzelim@yandex.ru](mailto:bzelim@yandex.ru)**Information about the authors:****Sergey N. Avdeev**, Academ. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Director of the National Medical Center of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru)**Viliya V. Gaynitdinova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; [ivv\\_08@mail.ru](mailto:ivv_08@mail.ru)**Zamira M. Merzhoeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department of the University Clinical Hospital No 4; Associate Professor of Pulmonology Department Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; [zamira.merzoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzoeva@bk.ru)**Galiya S. Nuralieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; [galia32@yandex.ru](mailto:galia32@yandex.ru)**Lidia Yu. Nikitina**, Dr. Sci. (Med.), Methodologist of National Medical Center of Pulmonology Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7722-5457>; [nikitina\\_l\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:nikitina_l_yu@staff.sechenov.ru)**Zelimkhan G.-M. Berikkhanov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Surgery No 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>; [bzelim@yandex.ru](mailto:bzelim@yandex.ru)

# Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой

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

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

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

**Н.В. Корнова**, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

## Резюме

**Введение.** Актуальность изучения возможности использования таргетной терапии в лечении полипозного риносинусита у пациентов с коморбидной бронхиальной астмой обусловлена наблюдаемым ростом заболевания и раскрытием новых патофизиологических механизмов их развития.

**Цель.** На основе обобщения результатов исследований и анализа собственных клинических наблюдений повысить результативность лечения и качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом, имеющим в анамнезе тяжелую форму бронхиальной астмы, с применением генно-инженерной биологической терапии.

**Материалы и методы.** Проведен анализ литературы баз данных eLIBRARY.RU ПИНЦ, Medline, Scopus, Web of Science за период 2011–2023 гг. Включение моноклональных антител в схему лечения тяжело поддающихся медикаментозной коррекции заболеваний основано на результатах клинических исследований и данных метаанализов. Проведено исследование качества жизни (по опроснику «SF-36 Health Status Survey») 47 пациентов, получающих таргетную терапию моноклональными антителами в лечебно-профилактических учреждениях мегаполиса.

**Результаты.** Оценка качества жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой подтвердила эффективность таргетной терапии моноклональными антителами. По данным опросника SP-36, до лечения наиболее низкими были показатели шкал Role-Physical Functioning – 51,5 балла и General Health – 49,1 балла соответственно. На 2-й и 16-й нед. лечения отмечена постепенно нарастающая положительная динамика по всем шкалам, и к концу 52-й нед. применения моноклональных антител максимально приближенные к норме значения регистрировались в шкалах Social Functioning, Role Emotional, Mental Health и составляли 97,7, 98,3 и 98,7 балла. Эффективность лечения подтверждена двумя клиническими случаями.

**Выводы.** Знание иммунологических и патогенетических механизмов заболевания позволяет открыть значимые перспективы диагностики и лечения. Выбор препарата должен быть основан на клинических рекомендациях к соответствующим заболеваниям. Необходим строгий учет развития краткосрочных и долгосрочных рисков применения генно-инженерной биологической терапии.

**Ключевые слова:** генно-инженерная биологическая терапия, полипозный риносинусит, моноклональные антитела, бронхиальная астма

**Для цитирования:** Коркмазов АМ, Ленгина МА, Коркмазов МЮ, Корнова НВ. Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2024;18(9):38–46. <https://doi.org/10.21518/ms2024-208>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The effect of targeted therapy on the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis and comorbid bronchial asthma

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

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

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

**Natalia V. Kornova**, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia

## Abstract

**Introduction.** The relevance of studying the possibility of using targeted therapy in the treatment of polypous rhinosinusitis in patients with comorbid bronchial asthma is due to the observed growth of the disease and the disclosure of new pathophysiological mechanisms of their development.

**Aim.** Based on the generalization of research results and the analysis of our own clinical observations, to improve the effectiveness of treatment and the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis with a history of severe bronchial asthma, using genetically engineered biological therapy.

**Materials and methods.** The literature of the eLibrary databases is analyzed. RU RSCI, Medline, Scopus, Web of Science for the period 2011–2023. The inclusion of monoclonal antibodies in the treatment regimen for diseases that are difficult to treat with medication is based on the results of clinical studies and meta-analysis data. A study of the quality of life was conducted, according to the SF-36 Health Status Survey, 47 patients receiving targeted therapy with monoclonal antibodies in medical and preventive institutions of the megalopolis.

**Results.** The assessment of the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis and comorbid bronchial asthma confirmed the effectiveness of targeted therapy with monoclonal antibodies. According to the SF-36 questionnaire, before treatment, the lowest scores were on the Role-Physical Functioning scales – 51.5 points and General Health – 49.1 points, respectively. At the 2<sup>nd</sup> and 16<sup>th</sup> weeks of treatment, gradually increasing positive dynamics was noted on all scales and by the end of the 52<sup>nd</sup> week of monoclonal antibody use, values as close to normal as possible were recorded in the Social Functioning, Role Emotional, Mental Health scales and amounted to 97.7; 98.3 and 98.7 points. The effectiveness of the treatment was confirmed by two clinical cases.

**Conclusions.** Knowledge of the immunological and pathogenetic mechanisms of the disease allows us to open up significant prospects for diagnosis and treatment. Recommendations and drug selection should be consistently followed within the framework of the clinical recommendations of the relevant diseases. Strict consideration of the development of short-term and long-term risks of the use of genetically engineered biological therapy is necessary.

**Keywords:** genetically engineered biological therapy, polypous rhinosinusitis, monoclonal antibodies, bronchial asthma

**For citation:** Korkmazov AM, Lengina MA, Korkmazov MYu, Kornova NV. The effect of targeted therapy on the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis and comorbid bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-208>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

По определению, бронхиальная астма (БА) относится к гетерогенным воспалительным заболеваниям дыхательных путей с хроническим течением, наличием характерной клинической респираторной симптоматики, детально описанной в последних клинических рекомендациях: «...кашель и заложенность в груди, экспираторная одышка, свистящие хрипы, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей» [1].

Актуальность исследования БА, особенностей течения и вопросов терапии обусловлена широкой распространенностью, рефрактерностью к традиционным методам лечения, высокой частотой обострений заболевания и обращений за неотложной медицинской помощью [2, 3].

Согласно клиническим рекомендациям по БА в зависимости от фенотипа заболевания пациентам показаны те или иные терапевтические мероприятия. Так, наличие аллергической БА с характерным эозинофильным воспалением дыхательных путей предполагает ингаляционную терапию с применением глюкокортикостероидов (ГКС) [4, 5]. Неаллергическая БА с эозинофильным, нейтрофильным или малогранулоцитарным профилем воспаления дыхательных путей и БА с поздним дебютом «требует» назначения более высоких доз ГКС [6]. Течение тяжелой астмы является неконтролируемым даже на фоне высокой приверженности к терапии, и в случае уменьшения внутривыдыхательных доз ГКС показатели качества жизни пациентов значительно ухудшаются. БА с тяжелым течением относится к T2-эндотипу заболевания с эозинофильным воспалением слизистой оболочки нижних дыхательных путей.

Имеющие в основе патофизиологический механизм T2-воспаления ассоциируются с многими заболеваниями,

в т. ч. полипозным риносинуситом (ПРС). Представляя собой диффузный хронический воспалительный процесс, локализованный в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух (ОНП), ПРС сопровождается воспалительными изменениями секреторных клеток желез, микроциркуляторного русла с последующим образованием назальных полипов [7, 8].

Существует ряд классификаций ПРС, разработанных по этиологическим, патогенетическим, клиническим и другим характеристикам, но наиболее применяемой в практической медицине является классификация ПРС, основанная на фенотипировании заболевания и предложенная Г.З. Пискуновым еще в 2003 г. Эта классификация актуальна по сегодняшний день и широко применяется в клинической деятельности. Основу классификации составляют причинные факторы: «...полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и околоносовых пазухах (ОНП), полипоз в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП, полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП, полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера...», она удобна на этапах маршрутизации пациентов [8, 9].

В классификациях, представленных в EPOS 2020 г., первичный диффузный хронический риносинусит (ХРС) с превалирующим эндотипом T2 включает следующие фенотипы: ПРС (эозинофильный ХРС), назальный полипоз аллергического генеза, локализованный в области решетчатого лабиринта, и аллергический грибковый риносинусит [10, 11]. При этом T2-воспаление является одним из вариантов патофизиологических механизмов развития хронического воспаления верхних и нижних дыхательных путей. Патогенетическая взаимосвязь формирования ПРС

и коморбидной БА описывалась и в предыдущих согласительных документах EPOS, исходя из которых и унифицировалась лечебная тактика и актуализировались отдельные вопросы диагностики, лечения и прогнозирования исхода заболевания на стыке смежных специальностей.

**Цель** – на основе обобщения результатов исследований и анализа собственных клинических наблюдений повысить результативность лечения и качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом, имеющих в анамнезе тяжелую форму бронхиальной астмы, с применением генно-инженерной биологической терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературы баз данных eLIBRARY.RU, РИНЦ, PubMed, Medline, Scopus, Web of Science за период 2011–2023 гг. Включение моноклональных антител в схему лечения тяжело поддающихся медикаментозной коррекции заболеваний основано на результатах клинических исследований и данных метаанализов. По опроснику «SF-36 Health Status Survey» проведено исследование качества жизни 47 пациентов, получающих таргетную терапию моноклональными антителами в лечебно-профилактических учреждениях мегаполиса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Доказанная исследованиями патогенетическая взаимосвязь БА и ПРС подтверждает запуск Т2-воспаления с характерным воспалительным профилем, который включает клетки как врожденного, так и приобретенного иммунитета: эозинофилы, базофилы, врожденные лимфоидные клетки (ВЛК2), В-лимфоциты, синтезирующие IgE, Th-2 лимфоциты, дендритные клетки, тучные клетки и M2-макрофаги, стимулирующие выработку медиаторов воспаления ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-33, ИЛ-25, эотаксин, NARC, TSLP.

Ведение пациентов с нозологиями, в основе которых лежит Т2-воспаление, имеет определенные трудности в виде периодических обострений течения заболеваний, развития различных осложнений со стороны близко расположенных органов [12–16]. Так, например, возникающие назальные ликвореи на фоне ПРС или после хирургических вмешательств, а иногда малигнизация полипозного процесса определяют дополнительные методы хирургического и консервативного лечения [17–19]. В свою очередь это создает сложности не только выбора оптимального метода лечения ПРС, но и установления контроля над патофизиологическим течением бронхиальной астмы [20, 21]. Прослеживаемый локальный и общий иммунологический дисбаланс в ответ на Т2-воспаление создает необходимость привлечения иммунологов и использования специализированной иммунокоррекции [22–24].

Последние десятилетия ознаменовались активным внедрением в клиническую тактику биологической терапии с использованием моноклональных антител [25]. Для терапии бронхиальной астмы (БА) в настоящее время разработаны и прошли процедуру регистрации высокоактивные антитела, основной механизм которых избирательно

направлен на связывание IgE, антагониста (IL-5) и его рецептора, и моноклональные антитела (МАТ), избирательно связывающиеся с рецепторами IL-13, IL-4. Проведенные исследования подтверждают эффективность назначения МАТ в виде уменьшения выраженности клинической симптоматики и снижения частоты обострений, что позволяет значительно повысить качество жизни пациентов. Важно отметить, что применение биологических препаратов должно быть включено в лечение заболевания строго в соответствии с учетом действующих клинических рекомендаций [26–29].

В России препараты таргетной терапии, направленные на нейтрализацию IL-5 и его рецептора, не были рекомендованы для применения в детской практике. Для ведения взрослой категории пациентов и детей с 12-летнего возраста при БА среднего и тяжелого течения 5 лет назад в РФ был зарегистрирован препарат, блокирующий передачу информации на ИЛ-4 и ИЛ-13, дупилумаб [30–32].

Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG4) за счет взаимодействия с ИЛ-4R $\alpha$ -субъединицей ИЛ-4 и ИЛ-13 приводит к блоку сигнальной передачи соответствующим интерлейкинам. В инициации процесса принимают участие такие иммунокомпетентные клетки, как врожденные лимфоидные Т-хелперы 2-го типа, В-клетки ключевых Th0-лимфоцитов, тучные клетки с дальнейшим воздействием их на эозинофилы [33]. На фоне снижения миграции эозинофилов в ткани, уменьшения активации В-лимфоцитов происходит переключение на синтез IgE, влияющий на гиперсекрецию слизи и ремоделирование тканей [34].

В развитии эозинофильного фенотипа ПРС подтверждена роль цитокинов 2-го типа наряду с циркулирующим и/или локальным IgE, в последующем приводящих к нарушению целостности структуры эпителия, инициации процесса ремоделирования с последующим рецидивированием назальных полипов [35, 36]. Суть таргетной терапии состоит в остановке передачи сигналов ИЛ-4 посредством рецептора I (ИЛ-4R $\alpha$ / $\gamma$ C) и II типа (ИЛ-4R $\alpha$ /ИЛ-13R $\alpha$ ), что приводит к купированию симптоматики и пролонгации ремиссии заболеваний.

Упрощение процесса отбора пациентов для проведения терапии с применением МАТ было осуществлено благодаря разработке определенных критериев в EUFOREA 2019 г., в дальнейшем адаптированных и изложенных в согласительном документе EPOS 2020 г. [11]. Критериями включения в этих документах являются «...признаки Т2-воспаления, потребность в системных кортикостероидах или противопоказания для их назначения, значительное нарушение качества жизни, существенное ослабление обоняния, сопутствующая бронхиальная астма...» на фоне двустороннего ПРС. Для абсолютизации показаний таргетной терапии необходимо наличие 3 и более критериев: если пациент перенес эндоскопическое хирургическое вмешательство на ОНП по данному поводу, или 4 и более – при невозможности проведения хирургического лечения [11, 37]. Эффективность рекомендованной таргетной терапии определяется спустя 16 нед. лечения. Оценка включает визуализацию изменений объема

полипозной ткани, определение необходимости рекомендации системных стероидов, повышение качества жизни, улучшение/восстановление обоняния, изучение уменьшения влияния сопутствующих заболеваний.

У пациентов на фоне применения таргетной терапии отмечается снижение выраженности клинических симптомов полипоза носа, в т. ч. затруднения носового дыхания, восстановление обоняния и снижение потребности в системной гормональной терапии и плановом хирургическом вмешательстве с целью удаления полипов. Проведенные исследования подтверждают, что таргетная биологическая терапия обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием [38–40].

Весьма удобным в применении, специфичным и высокоинформативным является применение различных шкал, анкет и опросников на этапах оценки результатов лечения [41]. Инструменты по оценке качества жизни широко внедрены в практику врачей разных специальностей. Представленные результаты оценки уровня функционирования как пациентов на фоне ПРС, так и пульмонологических больных с БА наглядно иллюстрируют динамику лечения. Немногочисленны исследования по оценке КЖ пациентов с ПРС на фоне коморбидной БА.

В проделанной работе уровень качества жизни регистрировали с использованием русской версии общего опросника SF-36. Ответы пациентов были объединены по нескольким шкалам: показатель физического состояния «Физическое функционирование» (Physical Functioning, PF) сигнализировало о снижении ежедневных физических нагрузок, «Ролевое функционирование» (Role-Physical Functioning, RP) являлось величиной, которая выражала ограничения ролевой деятельности, «Интенсивность боли» (Bodily pain, BP) визуализировала выраженность болевого синдрома, «Психическое здоровье» (Mental Health, MH) соответствовало эмоциональной активности обследуемого, «Эмоциональное состояние» (Social Functioning, SF) свидетельствовало о социальной активности, «Ролевое функционирование» (RoleEmotional, RE) являлось эмоциональным дискомфортом, «Жизненная активность» (Vitality, VT) оценивала состояние утомления пациента, «Общее состояние здоровья» (General Health, GH) – выраженное в баллах состояние здоровья по ощущениям пациента на момент заполнения опросника. Все обследуемые отвечали на вопросы до лечения, спустя 2, 14 и 52 нед. терапии. Балльная интерпретация по каждой шкале была проведена в соответствии с утвержденными формулами опросника. Показатель значения любой шкалы соответствовал выраженности соответствующего влияния на сферы жизни пациента. Результат в 100 баллов позволял судить о полном здоровье обследуемого. Оценка в применяемом опроснике может проводиться по специфическим шкалам отдельно и в совокупности вынося величину интегральной оценки качества жизни пациента в выбранных точках исследования. Таким образом, полученные новые сведения патогенетических механизмов заболевания и передовые технологии лечения преподаются в вузах, на курсах дополнительного профессионального образования врачей [42].

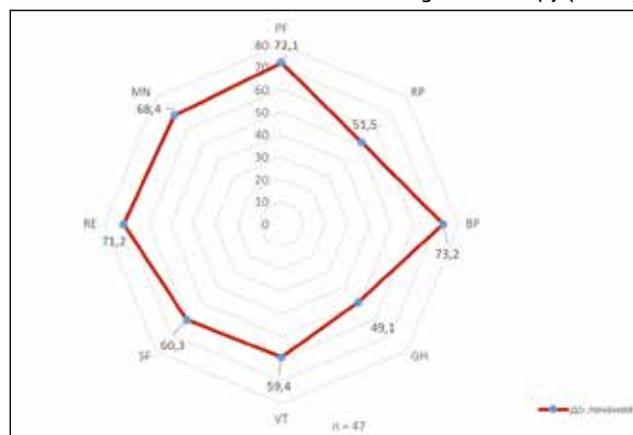
Таргетную генно-инженерную биологическую терапию в Челябинске более 10 лет получают пациенты с тяжелым неконтролируемым течением БА. К настоящему времени в лечебно-профилактических учреждениях Челябинска на учете состоят 204 пациента с БА, получающих таргетную терапию, из них у 47 больных выставлен диагноз ПРС на фоне коморбидной БА. Проводимое лабораторное и инструментальное обследование пациентов позволяет провести корреляцию собственных результатов с научными и практическими данными коллег, подтверждающих эффективность применения препарата дупилумаб. Наблюдения по повышению показателей качества жизни пациентов, по данным русской версии общего опросника SF-36, позволили оценить купирования основных симптомов клинической картины с учетом специфического шкалирования на фоне проводимой терапии в выбранные точки исследования. Особенности снижения качества жизни у пациентов с ПРС на фоне коморбидной бронхиальной астмы до лечения представлены на *рис. 1*.

Представленное отдельное шкалирование определенных сфер жизнедеятельности пациентов с ПРС на фоне коморбидной БА позволило зарегистрировать максимальное снижение значения Physical Functioning (RP) до 51,5 балла в связи со значительным ограничением ролевой деятельности пациента на фоне проявляемых клинических симптомов заболевания и уменьшение величины показателя General Health (GH), равной 49,1 балла, подтверждая выраженное снижение здоровья по ощущениям пациента. Остальные шкалы четко иллюстрируют выраженное снижение показателей по всем сферам жизни пациентов.

Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с ПРС на фоне коморбидной БА отражено на *рис. 2*.

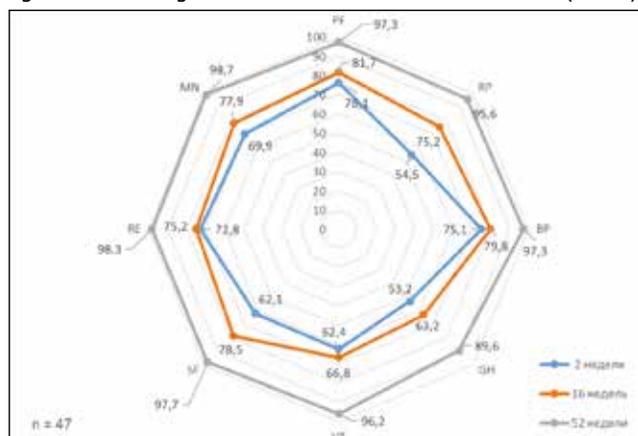
На представленной диаграмме спустя 2 нед. с момента применения таргетной терапии четко визуализируется наибольшее снижение КЖ по шкале Role-Physical Functioning (RP) до 54,5 балла, величина которой отражает влияние ограничения ролевой деятельности на жизнедеятельность пациента. Показатель General Health (GH),

- **Рисунок 1.** Показатели снижения качества жизни у пациентов с полипозным риносинуситом на фоне коморбидной бронхиальной астмы до проведения таргетной терапии (SF-36)
- **Figure 1.** Indicators of a decrease in the quality of life in patients with polypous rhinosinusitis on the background of comorbid bronchial asthma before targeted therapy (SF-36)



● **Рисунок 2.** Показатели влияния таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом на фоне коморбидной бронхиальной астмы (SF-36)

● **Figure 2.** Indicators of the impact of targeted therapy on the quality of life of patients with polypous rhinosinusitis against the background of comorbid bronchial asthma (SF-36)



выражая общее состояние здоровья в балльной интерпретации, позволяет судить о значительном снижении состояния здоровья по ощущениям пациента на момент заполнения опросника и составляет 53,2 балла. На 16-й нед. прослеживается яркая тенденция к восстановлению качества жизни по большинству шкал опросника. Максимальные значения прослеживаются по шкалам Physical Functioning (PF) «Физическое функционирование» и Social Functioning (SF) «Эмоциональное состояние», являясь подтверждением снижения негативного влияния клинических симптомов заболеваний на социальную активность, позволяя повысить ежедневные физические нагрузки, и составляют 81,7 и 78,5 балла соответственно. Терапия в течение 52 нед. привела к значительным повышениям показателей

всех сфер жизнедеятельности, что отчетливо прослеживается на диаграмме – все шкалы максимально приближены к норме. Наиболее высокие показатели зарегистрированы в шкалах Mental Health (MH) «Психическое здоровье» и Role Emotional (RE) «Роль эмоциональное функционирование»: соответствуют 98,7 и 98,3 балла, подтверждая повышение эмоциональной активности в связи со снижением эмоционального дискомфорта.

В качестве подтверждения взаимосвязи выраженности клинических симптомов ПРС и результатов лабораторно-инструментальных исследований, влияющих на качество жизни пациента, представлены два клинических случая. Оценку лабораторных данных и результатов инструментального обследования пациентов проводили по клиническим рекомендациям для полипозного риносинусита 2022 г. и клиническим рекомендациям по бронхиальной астме 2021 г. (табл. 1, 2).

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент М. 37 лет отмечает в течение 20 лет свистящие хрипы, одышку, в связи чем имеют место быть выраженное ограничение физической нагрузки, периодически усиливающиеся кашель и заложенность в груди. Получал базисную терапию по БА (будесонид 400 мкг по 2 раза в сутки, тиотропия бромид 2,5 мкг 2 раза в сутки и ипратропия бромид при необходимости в течение 9 лет). Первые симптомы полипозного риносинусита в виде назальной обструкции, гипосмии появились 6 лет назад, был выставлен диагноз, и спустя 2 года перенес эндоскопическую полипотомию, риносептопластику. Послеоперационный период протекал без особенностей. Длительность эффекта от проведенной операции сохранялась недолго, через 11 мес. был зарегистрирован рецидив назальных

● **Таблица 1.** Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне применения препарата дупилумаб

● **Table 1.** Results of laboratory and instrumental research methods against the background of the use of the drug Dupilumab

Показатели	До лечения	2 нед.	16 нед.
Размеры полипов, %	100	98	78
Улучшение качества жизни (SF-36), баллы	53	67	79
Улучшение обоняния, баллы	0-1	1	8
Дневные/ночные приступы	6/3	2/1	1/0
Снижение физической нагрузки	значительное	умеренное	незначительное
АСQ-5-тест, в баллах	5	2,4	0-6
Применение препаратов при неотложной помощи (количество доз)	4-10	3	1
Выраженность одышки по mMRC, в баллах	1	1	0-1
SpO <sub>2</sub> , %	95	95	98
ФЖЕЛ, % от нормы	57,4	87	90
ОФВ <sub>1</sub> , % от нормы	43,2	82	86
Количество эозинофилов, кл/мкл	215	235	157
Ig E ME/мл	18	18	20

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, SpO<sub>2</sub> – уровень насыщенности крови кислородом.

- **Таблица 2.** Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне применения препарата дупилумаб
- **Table 2.** Results of laboratory and instrumental research methods against the background of the use of the drug Dupilumab

Показатели	До лечения	2 нед.	16 нед.
Размеры полипов, %	100	99	82
Улучшение качества жизни (SF-36), баллы	43	52	69
Обоняние, баллы	1	2	9
Дневные/ночные приступы	8/2	4/1	1/0
Применение препаратов при неотложной помощи (в дозах)	4–12	3	1
Снижение физической нагрузки	значительное	умеренное	незначительное
АСQ-5-тест, в баллах	5,4	2,7	1
Выраженность одышки mMRC, в баллах	3	2	1
SpO <sub>2</sub> , в %	90	91	96
ФЖЕЛ, % от нормы	59	74	79
ОФВ1, % от нормы	41,2	52	74
Количество эозинофилов, кл/мкл	180	211	143
Ig E МЕ/мл	41	38	24

Примечание. SpO<sub>2</sub> – уровень насыщенности крови кислородом, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

полипов, и вновь было показано проведение полипотомии носа. Пациент отказался от хирургического лечения. Спустя год с момента проведения операции на фоне перенесенной коронавирусной инфекции стал все чаще отмечать приступы удушья более 4 раз в сутки, свистящее дыхание, регистрировал ограничение физической нагрузки, появление одышки при незначительной физической активности. За последний год зарегистрировано 3 эпизода обострения БА с госпитализацией. Значительное снижение качества жизни на фоне прогрессирующей выраженности клинических симптомов при проведении базисной консервативной терапии повлияло на изменение тактики лечения, и совместно с пульмонологами было принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата дупилумаб. Препарат, согласно инструкции, с начальной дозой 600 мг (2 инъекции по 300 мг) вводился подкожно. Повторные инъекции проводятся в дозировках препарата по 300 мг подкожно каждые 2 нед. Основные данные обследования до лечения, при 2-, 16-недельном клиническом лабораторно-инструментальном наблюдении представлены в *табл. 1*. Со стороны выраженности клинической картины БА прослеживается положительная тенденция на 16-й нед. терапии. Так, АСQ-5-тест составлял 0,6, что подтверждает полный контроль за симптомами заболевания и уменьшение ограничения физической нагрузки на фоне улучшения показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ). Выраженность клинических симптомов ПРС также имела положительную динамику, сопровождаемую повышением качества жизни. Продолжение применения таргетной терапии на 52-й нед. лечения при эндоскопическом осмотре позволило визуализировать средние и нижние носовые раковины, зафиксировано уменьшение назальных полипов на 95% при размере полипов 5%. Уменьшение

выраженности клинических симптомов закономерно повысило показатель качества жизни на 52-й нед. до 94 баллов, улучшение обоняния – до 10 баллов (по шкале ВАШ). Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне применения препарата дупилумаб представлены в *табл. 1*. Переносимость препарата, со слов пациента, хорошая, побочных эффектов зарегистрировано не было. Пациент планирует продолжать терапию.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка К. 46 лет с диагнозом ПРС и многократно предшествующей эндоскопической риносинусхирургией (была выполнена 1,5 года назад) обратилась в оториноларингологическое отделение ГБУЗ ЧОКБ с жалобами на постоянную назальную обструкцию, ринорею слизистого характера, anosмию. Объективно: носовые ходы тотально obturированы назальными полипами. По данным эндоскопии и КТ отмечается тотальное затемнение ОНП и полости носа. Получала терапию ИнГКС (мометазона фуروات 400 мкг по 2 раза в сутки, интраназально) в течение последних 3 лет. От назначения системной ГКС-терапии пациентка отказалась. Диагноз «Бронхиальная астма, эозинофильная, тяжелое персистирующее течение, частично контролируемая» выставлен 4 года назад. Пациентка наблюдается у пульмонолога и получает базисную терапию. Госпитализирована для планового проведения полипотомии, но в связи с сопутствующей АГ в предоперационном периоде кардиолог не смог скомпенсировать повышенное артериальное давление. Принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата дупилумаб. Показаниями к проведению данной терапии являлось наличие пяти критериев, указанных в инструкции и согласительных документах EPOS 2020 г.: «...признаки

T2-воспаления, потребность в системных кортикостероидах или противопоказания для их назначения, значительное нарушение качества жизни, существенное ослабление обоняния, сопутствующая бронхиальная астма...» (назначение системной ГКС-терапии). В *табл. 2* представлены результаты до терапии и на фоне наблюдения спустя 2 и 16 нед. применения препарата дупилумаб. Начальная доза, как и в предыдущем случае, составляла 600 мг подкожно, далее по 300 мг подкожно через каждые 2 нед.

Спустя 2 нед. с момента получения препарата зарегистрировано улучшение клинической картины заболевания. Однако наиболее выраженные изменения выявлены на 16-й нед. терапии в виде уменьшения объема назальных полипов, количества отделяемого в носовых ходах, восстановления обоняния и, как результат, повышения качества жизни пациентов с ПРС. Накопительный фармакологический эффект подтверждается при эндоскопическом осмотре, спустя 52 нед. биологической терапии визуализировалось значительное уменьшение назальных полипов на 93% при размере полипов 7%. Уменьшение выраженности клинических симптомов улучшило показатель качества жизни на 52-й нед. до 89 баллов, восстановило обоняние до 10 баллов (по шкале ВАШ). Со стороны БА отмечено изменение функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ) с приближением к норме. АСQ-5-тест подтвердил полный контроль за симптомами заболевания. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне применения препарата дупилумаб представлены в *табл. 2*. Непереносимости препарата и краткосрочных побочных эффектов зарегистрировано не было. Пациент настроен на прохождение дальнейшей терапии.

Таким образом, анализ научных публикаций обращает внимание на тот факт, что разработка и включение МАТ в схему терапии тяжело поддающихся медикаментозной коррекции заболеваний основаны на результатах международных клинических исследований и данных метаанализов. Рекомендации и выбор МАТ-препарата должны неуклонно следовать в рамках клинических рекомендаций соответствующих заболеваний. Необходим строгий учет развития как краткосрочных, так и долгосрочных рисков применения генно-инженерной биологической терапии [36, 43, 44]. Вместе с тем при назначении биологической терапии необходимо учитывать преобладающий эндотип воспаления у пациента, поскольку при отсутствии «нужных» цитокина или рецептора к нему, являющихся точкой воздействия биологической терапии, применение МАТ не будет эффективным [45, 46].

## ВЫВОДЫ

Применение таргетной терапии в лечении ПРС на фоне коморбидной БА значительно повышает качество жизни пациентов. Положительная динамика отмечена уже на 2-й нед. применения препарата. Результаты проведенного лабораторного и инструментального обследования пациентов, согласно действующим клиническим рекомендациям по полипозному риносинуситу и бронхиальной астме, подтверждают эффективность генно-инженерного биологического препарата дупилумаб.



Поступила / Received 14.03.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2024  
Принята в печать / Accepted 05.04.2024

## Список литературы / References

- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генне НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf).
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>.
- Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
- Batrakova E, Kartashova O, Babaskina L, Pashanova O. Effect of combined glucocorticoid therapy on bronchial asthma dynamics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(1):68–74. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i1.481>.
- Лещенко ИВ, Баранова ИИ. Выбор базисной терапии бронхиальной астмы в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):92–97. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587392-97>.  
Leshchenko IV, Baranova II. Choice of basic therapy for asthma in real clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;87(3):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587392-97>
- Freishtat RJ, Nagaraju K, Jusko W, Hoffman EP. Glucocorticoid efficacy in asthma: is improved tissue remodeling upstream of anti-inflammation. *J Investig Med*. 2010;58(1):19–22. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3181b91654>.
- Кривопалов АА, Рязанцев СВ, Туриева ВВ, Крашенинникова ЛС. Приоритетный выбор топических антибактериальных препаратов в общепринятой парадигме лечения острого риносинусита. *Медицинский совет*. 2023;(19):96–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-410>.  
Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Turieva VV, Krashenninnikova LS. Priority choice of topical antibacterial drugs in the commonly accepted paradigm of acute rhinosinusitis treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(19):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-410>.
- Пискунов ГЗ, Моисеева ЮП. *Полипозный риносинусит*. 2-е изд., доп. М.: МЕДпрессинформ; 2021. 136 с. Режим доступа: [https://static.insales-cdn.com/files/1/2067/16607251/original/polipoznii\\_rinosinusit\\_sod\\_i\\_prim\\_str.pdf](https://static.insales-cdn.com/files/1/2067/16607251/original/polipoznii_rinosinusit_sod_i_prim_str.pdf).
- Пискунов ГЗ. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2019;27(4):224–231. <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>.
- Piskunov GZ. Clinical phenotypes of polypous rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2019;27(4):224–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>.
- Коркмазов МЮ, Казачков ЕЛ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Коркмазов АМ. Причинно-следственные факторы развития полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2023;31(2):124–130. <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.  
Korkmazov MYu, Kazachkov EL, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM. Cause-effect factors of rhinosinusitis poliposa development. *Russian Rhinology*. 2023;31(2):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.
- 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(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Корнова НВ, Белашангин АС. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;(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;(8):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
- Янов ЮК, Кривопалов АА, Корнеевков АА, Щербук ЮА, Артюшкин СА, Вахрушев СГ. Современные эпидемиологические особенности отоларингогенных внутричерепных осложнений. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(6):32–37. <https://doi.org/10.17116/otorino201580632-37>.  
Ivanov IuK, Krivopalov AA, Korneyenkova AA, Shcherbuk YuA, Artyushkin SA, Vakhrushev SG. The modern epidemiological characteristics of oto- and rhinosinogenic intracranial complications. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(6):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580632-37>.
- Савлевич ЕЛ, Черенкова ВА, Молодницкая АЮ. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита. *Медицинский совет*. 2020;(16):73–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-73-78>.  
Savlevich EL, Cherenkova VA, Molodnitskaia AYU. Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy*

- Sovet. 2020;(16):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-73-78>.
15. Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Коркмазов АМ, Смирнов АА. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;(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;(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
  16. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1494–1499. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000230399.24306.50>.
  17. Коркмазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Белоусов СЮ. Клинический случай ангиосаркомы решетчатого лабиринта и лобной пазухи, вопросы морфологической верификации диагноза. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(4):102–106. <https://doi.org/10.17116/otorino202287041102>.
  - Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Belousov SYu. Clinical case of angiosarcoma of ethmoidal labyrinth and frontal sinus, issues of morphological verification of diagnosis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(4):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino202287041102>.
  18. Коркмазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Ястремский АП. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;(18):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
  - Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Yastremsky AP. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
  19. Ference EH, Suh JD, Tan BK, Smith SS. How often is sinus surgery performed for chronic rhinosinusitis with versus without nasal polyps? *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(1):34–39. <https://doi.org/10.2500/ajra.2018.32.4495>.
  20. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Белощангин 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 relapses of acute rhinosinusitis in children in Chelyabinsk. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
  21. Luke L, Lee L, Gokani SA, Boak D, Boardman J, Philpott C. Understanding the Impact of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis on Smell and Taste: An International Patient Experience Survey. *J Clin Med*. 2023;12(16):5367. <https://doi.org/10.3390/jcm12165367>.
  22. Chen S, Golan S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(12):2075–2088. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1505352>.
  23. Коркмазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Коркмазов А М, Корнова НВ, Рябенко ЮИ. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. Режим доступа: [https://rusimmun.ru/jour/article/view/1121/957/ru\\_RU](https://rusimmun.ru/jour/article/view/1121/957/ru_RU).
  - Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Ryabenko Yul. Individual indicators of immunological reactivity during surgical alteration of ENT organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. (In Russ.) Available at: [https://rusimmun.ru/jour/article/view/1121/957/ru\\_RU](https://rusimmun.ru/jour/article/view/1121/957/ru_RU).
  24. Кривопалов АА. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. *Медицинский совет*. 2016;(6):22–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
  - Krivopalov AA. Rhinosinusitis: classification, epidemiology, etiology and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(6):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
  25. Савлевич ЕЛ, Козлов ВС, Курбачева ОМ. Современные тенденции диагностического поиска и терапии полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2018;26(2):41–47. <https://doi.org/10.17116/rosrino201826241>.
  - Savlevich EL, Kozlov VS, Kurbacheva OM. The modern trends in the diagnostic search for and the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2018;26(2):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201826241>.
  26. Ignatova GL, Antonov VN, Makarova EA, Kochetkova SA. Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma. *Ter Arkh*. 2020;92(8):95–99. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000718>.
  27. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–1650. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1).
  28. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307).
  29. Ненасшева НМ. Первая линия терапии аллергических заболеваний: как выбрать правильный препарат. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(37):6–13. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-37-6-13>.
  - Nenasheva NM. The first line of therapy for allergic diseases: how to choose the right drug. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(37):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-37-6-13>.
  30. Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Алпатова НА, Медуницын НВ, Бондарев ВП, Миронов АН и др. Лекарственные препараты моноклональных антител нового поколения (проблемы и перспективы). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;(1):21–35. Режим доступа: [https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/4?locale=ru\\_RU](https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/4?locale=ru_RU).
  - Avdeeva Zhi, Soldatov AA, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Bondarev VP, Mironov AN et al. Preparations of next generation monoclonal antibodies (issues and prospects). *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(1):21–35. (In Russ.) Available at: [https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/4?locale=ru\\_RU](https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/4?locale=ru_RU).
  31. Семерник ОЕ, Лебеденко АА, Тюрина ЕБ, Рудякова ВС, Геворкян НА, Кристостурян МА. Биологическая терапия тяжелой формы бронхиальной астмы у ребенка. *Медицинский совет*. 2024;18(1):312–317. <https://doi.org/10.21518/2024-003>.
  - Semernik OE, Lebedenko AA, Tyurina EB, Rudiakova VS, Gevorkian NA, Kristosturian MA. Biological therapy of severe bronchial asthma in a child. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):312–317. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2024-003>.
  32. Свечникова ЕВ, Маршани ЗБ, Ушакова ДВ, Ойноткинова ОШ. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(6):768–775. <https://doi.org/10.17116/kinderma201918061768>.
  - Svechnikova EV, Marshani ZB, Ushakova DV, Oinotkinova OS. Dupilumab in the clinical practice: Clinical case of severe atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2019;18(6):768–775. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kinderma201918061768>.
  33. Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(5):584–592.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2021.01.012>.
  34. Ненасшева НМ, Курбачева ОМ, Авдеев СН, Федосенко СВ, Емельянов АВ, Белевский АС и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–244. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
  - Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, Fedosenko SV, Emel'yanov AV, Belevskiy AS et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
  35. Будковская МА, Дворянчиков ВВ, Рязанцев СВ, Мальцева ГС. Полипозный риносинусит: от радикализма к прицельному воздействию на механизмы воспаления. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):22–25. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-22-25>.
  - Budkovskaya MA, Dvoryanchikov VV, Ryazantsev SV, Maltseva GS. Polypous rhinosinusitis: from radicalism to targeted effects on the mechanisms of inflammation. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(18):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-22-25>.
  36. Савлевич ЕЛ, Гаганов ЛЕ, Герасимов АН, Курбачева ОМ, Егоров ВИ, Зурочка АВ. Анализ клинического течения полипозного риносинусита и патоморфологического состава ткани носовых полипов у пациентов, проживающих в различных регионах Российской Федерации. *Голова и шея*. 2021;9(3):15–24. <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.15-24>.
  - Savlevich EL, Gaganov LE, Gerasimov AN, Kurbacheva OM, Egorov VI, Zurochka AV. Analysis of clinical course of chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSWNP) and pathomorphological composition of nasal polyp tissue in patients living in different regions of the Russian Federation. *Head and Neck Russian Journal*. 2021;9(3):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.15-24>.
  37. Пискунов ГЗ, Арефьева НА, Карпищенко СА, Карпова ЕП, Лопатин АС, Моисеева ЮП и др. Полипозный риносинусит: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: [http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/%D0%9F%D0%A0%D0%A1-%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5\\_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8\\_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB.pdf](http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/%D0%9F%D0%A0%D0%A1-%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB.pdf).

38. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:331–357. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100401>.
39. Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):740–750. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.027>.
40. Kambara R, Minami T, Akazawa H, Tsuji F, Sasaki T, Inohara H, Horii A. Lower Airway Inflammation in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis as Determined by Exhaled Nitric Oxide. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(4):225–232. <https://doi.org/10.1159/000479387>.
41. Maspero JF, Khan AH, Philpott C, Hellings PW, Hopkins C, Wagenmann M et al. Health-Related Quality of Life Impairment Among Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the SINUS-24 Trial. *J Asthma Allergy.* 2023;16:323–332. <https://doi.org/10.2147/JAA.S372598>.
42. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Дубинец ИД, Корнова НВ. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии.* 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
43. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Дубинец ИД, Корнова НВ. Оптимизация of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
44. Хачанова НВ. Высокоактивный рассеянный склероз – возможности выбора терапии моноклональными антителами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10-2):49–57. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191049>.
45. Шнайдер КО, Максимов МЛ, Романов БК. Безопасность применения омализумаба в лечении бронхиальной астмы среднетяжелой и тяжелой степени. *Российский медицинский журнал.* 2022;28(1):89–98. <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>.
46. Schneider KO, Maksimov ML, Romanov BK. Safety of omalizumab use in the treatment of moderate and severe bronchial asthma. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2022;28(1):89–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf108909>.
47. Смолкин ЮС, Масальский СС, Смолкина ОЮ. Вопросы применения биологической терапии при atopическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020;61(2):27–40. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005>.
48. Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. The application of the biological treatment in atopic dermatitis: focus on dupilumab. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2020;61(2):27–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005>.
49. Курбачева ОМ, Галицкая МА. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний. *Медицинский совет.* 2019;(15):38–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-38-49>.
50. Kurbacheva OM, Galitskaya MA. The place of Omalizumab in the treatment of allergic diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(15):38–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-38-49>.

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

#### **Вклад авторов:**

Концепция статьи – М.Ю. Коркмазов

Концепция и дизайн исследования – М.Ю. Коркмазов

Написание текста – Н.В. Корнова, М.А. Ленгина

Сбор и обработка литературы – Н.В. Корнова, А.М. Коркмазов

Статистическая обработка – М.А. Ленгина, А.М. Коркмазов

Редактирование – М.Ю. Коркмазов

#### **Contribution of authors:**

Concept of the article – Musos Yu. Korkmazov

Study concept and design – Musos Yu. Korkmazov

Text development – Natalia V. Kornova, Maria A. Lengina

Collection and processing of literature – Natalia V. Kornova, Arsen M. Korkmazov

Statistical processing – Maria A. Lengina, Arsen M. Korkmazov

Editing – Musos Yu. Korkmazov

#### **Информация об авторах:**

**Коркмазов Арсен Мусосович**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [Korkmazov09@gmail.com](mailto:Korkmazov09@gmail.com)

**Ленгина Мария Александровна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [Danilenko1910@mail.ru](mailto:Danilenko1910@mail.ru)

**Коркмазов Мусос Юсуфович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [Korkmazov74@gmail.com](mailto:Korkmazov74@gmail.com)

**Корнова Наталья Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [versache-k@mail.ru](mailto:versache-k@mail.ru)

#### **Information about the authors:**

**Arsen M. Korkmazov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia; [Korkmazov09@gmail.com](mailto:Korkmazov09@gmail.com)

**Maria A. Lengina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia; [Danilenko1910@mail.ru](mailto:Danilenko1910@mail.ru)

**Musos Yu. Korkmazov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia; [Korkmazov74@gmail.com](mailto:Korkmazov74@gmail.com)

**Natalia V. Kornova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454126, Russia; [versache-k@mail.ru](mailto:versache-k@mail.ru)

# Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в региональном регистре и принципы фенотипирования для выбора таргетной терапии

В.В. Наумова<sup>✉</sup>, nika.naumova@gmail.com, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, О.Г. Смоленская, Г.А. Быкова, Е.С. Клячина  
Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

## Резюме

**Введение.** Эффективность таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы зависит от точного попадания выбранным препаратом в ключевое звено патогенеза. Поэтому вопрос фенотипирования тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики является актуальным.

**Цель.** Определить основные клинико-аллергологические характеристики пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и установить важные для фенотипирования признаки, определяющие выбор таргетного препарата для ее лечения.

**Материалы и методы.** В проспективно-ретроспективном исследовании участвовали пациенты (n = 198) территориального регистра Свердловской области, получающие таргетную терапию тяжелой бронхиальной астмы. С учетом клинико-аллергологической картины выделены фенотипы тяжелой бронхиальной астмы: аллергическая, неаллергическая эозинофильная, смешанная. Описаны клинико-лабораторные характеристики фенотипов. Разработан алгоритм фенотипирования.

**Результаты.** В регистре пациентов (n = 198) с тяжелой бронхиальной астмой неаллергическая эозинофильная астма составила 46,5%, аллергическая – 34,8%, смешанная – 18,7%. Выделены значимые для фенотипирования признаки: возраст дебюта, доказанная аллергия, уровень аллерготеста Фадиатоп™ и эозинофилов крови, сопутствующий аллергический ринит, хронический риносинусит с полипами носа и гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам. Основные признаки определения аллергического фенотипа тяжелой бронхиальной астмы: ранний дебют, доказанная аллергия и положительный результат аллерготеста Фадиатоп™ (при результате  $\geq 1,53$  PAU/L вероятность аллергического фенотипа увеличивается). Характерные признаки неаллергической эозинофильной астмы: эозинофилия  $\geq 150$  кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующий хронический риносинусит с полипами носа и гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, поздний дебют (после 30 лет). Для смешанной астмы определены признаки: наличие доказанной аллергии или латентной сенсibilизации в сочетании с высоким уровнем аллерготеста Фадиатоп™, поздний дебют, эозинофилия  $\geq 300$  кл/мкл, хронический риносинусит с полипами носа, гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам.

**Заключение.** Предложен алгоритм фенотипирования тяжелой бронхиальной астмы, основанный на выделении эозинофилии аллергического и неаллергического генеза. Фенотипирование тяжелой бронхиальной астмы, которое можно провести в реальной клинической практике, должно облегчить выбор инициального таргетного препарата.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, аллергическая астма, эозинофильная астма, неаллергическая эозинофилия

**Для цитирования:** Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Смоленская ОГ, Быкова ГА, Клячина ЕС. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в региональном регистре и принципы фенотипирования для выбора таргетной терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(9):47–61. <https://doi.org/10.21518/ms2024-177>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical and allergological characteristics of patients with severe bronchial asthma in the regional registry and phenotyping principles for the targeted therapy choice

Veronika V. Naumova<sup>✉</sup>, nika.naumova@gmail.com, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Olga G. Smolenskaya, Galina A. Bykova, Ekaterina S. Klyachina

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

## Abstract

**Introduction.** Severe asthma targeted therapy effectiveness depends on precise targeting of the selected drug to the key link in pathogenesis. Therefore, severe asthma phenotyping in real clinical practice is relevant.

**Aim.** To determine main clinical and allergological characteristics of patients with severe asthma and to establish important phenotyping signs determined choice of a targeted drug for severe asthma treatment.

**Materials and methods.** The prospective and retrospective study involved patients (n = 198) of the Sverdlovsk region registry receiving targeted therapy of severe asthma. Considering clinical and allergological picture, allergic, non-allergic eosinophilic

and mixed severe asthma phenotypes were identified. Clinical and laboratory characteristics of phenotypes were described. A phenotyping algorithm was developed.

**Results.** In the register of patients ( $n = 198$ ) with severe asthma, non-allergic eosinophilic asthma was 46.5%, allergic – 34.8%, mixed – 18.7%. Significant signs for phenotyping were identified: age of asthma onset, proven allergy, Phadiatop ImmunoCAP level and blood eosinophils on baseline, concomitant allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps and hypersensitivity to NSAIDs. The main signs of allergic severe asthma determined: early onset, proven allergy and a positive result of Phadiatop ImmunoCAP (the probability of allergic phenotype increases with Phadiatop  $\geq 1.53$  PAU/l). Signs of non-allergic eosinophilic asthma were eosinophilia  $\geq 150$  cells/ $\mu$ l, absence of allergy, concomitant chronic rhinosinusitis with nasal polyps and hypersensitivity to NSAIDs, late onset (after 30 years). Signs were identified for mixed asthma: presence of proven allergy or latent sensitization in combination with high level of Phadiatop ImmunoCAP, late onset, eosinophilia  $\geq 300$  cells/ $\mu$ l, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, hypersensitivity NSAIDs.

**Conclusions.** The algorithm for severe asthma phenotyping based on the isolation of eosinophilia of allergic and non-allergic origin is proposed. Severe asthma phenotyping, which can be carried out in real clinical practice, should facilitate the selection of an initial targeted drug.

**Keywords:** severe bronchial asthma, phenotypes of bronchial asthma, allergic asthma, eosinophilic asthma, non-allergic eosinophilia

**For citation:** Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Smolenskaya OG, Bykova GA, Klyachina ES. Clinical and allergological characteristics of patients with severe bronchial asthma in the regional registry and phenotyping principles for the targeted therapy choice. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-177>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Использование таргетных препаратов открывает дополнительные возможности для достижения контроля над тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). Эффективность данного вида терапии зависит от точного попадания выбранным препаратом в ключевое звено патогенеза. Поэтому вопрос фенотипирования ТБА в условиях реальной клинической практики является актуальным.

Ранее проведенные кластерные анализы по клиническим и лабораторным показателям выделяют от 3 до 5 кластеров пациентов [1–6] без четкой привязки к выбору таргетного препарата, высказывая лишь предположения о возможном преимуществе того или иного класса моноклональных антител у разных кластеров. Поэтому до сих пор нет единообразного подхода к выбору первого препарата у пациентов с ТБА. Выбор препарата чаще основан на мнении специалиста [7]. В работах отмечается, что у части пациентов старт биологической терапии возможен с препарата любой доступной сейчас для применения группы [8–10], что затрудняет выбор.

**Цель** исследования – определить основные клинико-аллергологические характеристики пациентов с ТБА и установить важные для фенотипирования признаки, определяющие выбор таргетного препарата для лечения ТБА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективно-ретроспективное исследование. В рамках обсервационного проспективного открытого нерандомизированного исследования наблюдались взрослые пациенты (18 лет и старше) с Т2 ТБА. Пациенты подписывали информированное согласие на обработку персональных данных перед включением в регистр и на использование их данных в научных целях, одобренное

локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета.

Согласно Письму Министерства здравоохранения Свердловской области №03-01-82/6992 от 18.06.2019 г. «О порядке направления пациентов с неконтролируемой ТБА на лечение генно-инженерными биологическими препаратами»<sup>1</sup>, больные БА, получающие базисную терапию 4-й и 5-й степени, направлялись на консилиум во главе с главным внештатным специалистом аллергологом-иммунологом Министерства здравоохранения Свердловской области. По результатам консилиума подтверждался диагноз ТБА, проводилось фенотипирование, выбирался таргетный препарат, определялось медицинское учреждение для инициации терапии.

Для фенотипирования астмы применяли сбор анамнеза, кожные пробы с аллергенами, определение аллерген-специфических IgE (sIgE), общего IgE и уровня эозинофилов периферической крови. Также проводили аллерготест Phadiatop ImmunoCAP (Фадиаатоп™). Определение клинико-аллергологических особенностей ТБА проводилось в 3 группах пациентов:

- аллергической,
- неаллергической эозинофильной,
- смешанной (аллергическая и неаллергическая эозинофильная) ТБА.

Критериями *невключения* в регистр являлись:

- возраст младше 18 лет;
- ожидаемая продолжительность терапии менее 12 мес.;
- тяжелые сопутствующие заболевания: симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез.

<sup>1</sup> Письмо Министерства здравоохранения Свердловской области №03-01-82/6992 от 18.06.2019 г. «О порядке направления пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой на лечение генно-инженерными биологическими препаратами».

Диагнозы аллергического ринита (АР) [11], хронического риносинусита с полипами носа (ХРСсПН) и без полипов носа (ХРСБПН) [12] устанавливались согласно клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям.

Определение отягощенной по астме и аллергии наследственности проводилось с использованием 4 вопросов:

1) Были ли у ваших кровных родственников аллергические заболевания? (Если респондент уточнял, какие именно, то перечислялись БА, АР, атопический дерматит (АтД), реакции на пищу.)

2) Была ли у ваших кровных родственников БА?

3) Были ли у ваших кровных родственников АР или АтД (наличие атопии в семье)?

4) Было ли хотя бы у одного вашего кровного родственника сочетание БА и АР/АтД?

Аллергодиагностика проводилась поэтапно. На *первом этапе* подробно собирался аллергоанамнез, т. е. выявлялись клинически значимые проявления при контакте пациентов с разными группами аллергенов. Выделены следующие группы аллергенов: бытовые (домашняя и библиотечная пыль, клещи домашней пыли), эпидермальные (часть результатов этой группы представлена с выделением «кошка», «собака» и «другие животные»), пыльцевые (деревья, луговые и сорные травы), грибковые и пищевые. Наличие реакции на разные виды пыльцевых аллергенов определялось по времени возникновения симптомов: в регионе исследования сезоны цветения растений имеют относительно четкие границы: конец апреля – май – деревья, июнь – середина июля – луговые травы, середина июля – август – сорные травы. Реакция на плесневые грибки предполагалась при наличии симптомов в сырых помещениях.

На *втором этапе* выявляли наличие сенсibilизации с помощью стандартных методов аллергообследования (кожное тестирование и (или) результаты sIgE к ингаляционным и пищевым аллергенам). Аллергообследование было проведено у 89,9% (n = 62) пациентов с аллергической ТБА, у 72,8% (n = 67) пациентов – с неаллергической эозинофильной и 83,8% (n = 31) пациентов – со смешанной астмой. У пациентов, которым не было проведено стандартного аллергообследования (кожные пробы и (или) sIgE), был проведен аллерготест Фадиатоп™ для подтверждения или исключения аллергического компонента.

На *третьем этапе* проводилось сопоставление наличия клинически значимой реакции у пациентов при контакте с разными группами аллергенов и результатов аллергообследования. По результатам третьего этапа выделены 4 группы пациентов:

- 1) нет анамнеза и нет сенсibilизации;
- 2) реакция без подтверждения (реакция есть, нет sIgE);
- 3) латентная сенсibilизация (реакции нет, sIgE есть);
- 4) аллергия (реакция есть, sIgE есть).

В ретроспективной части исследования определялись наиболее значимые признаки фенотипов Т2 БА. По итогам ретроспективного анализа предложен алгоритм фенотипирования. В анализе участвовали пациенты (n = 160), у которых был собран аллергоанамнез и проведено

аллергообследование. На первом этапе фенотипирования отбирались пациенты с доказанной аллергией (наличие клинически значимой реакции при контакте с аллергеном (аллергенами) и выявленными аллерген-специфическими IgE к этому аллергену (аллергенам)). Таким образом, на первом этапе было выявлено большинство пациентов с клинически значимым аллергическим компонентом, проведен анализ попавших в эту группу пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА и выявлены признаки, отличающие аллергическую астму от неаллергической и смешанной. На втором этапе выделены пациенты, не имеющие ни клинически значимых реакций при контакте с аллергенами, ни sIgE при аллергообследовании. На этом этапе определялось большинство пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА. На третьем этапе фенотипирования анализировались случаи пациентов, имевших или неподтвержденные реакции, или латентную сенсibilизацию (в эту группу попадали спорные случаи неаллергической эозинофильной и смешанной ТБА).

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.1.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение 3 и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение 3 и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На декабрь 2023 г. в регистре состояло 198 пациентов, из них 79,3% (n = 157) – женщины. Средний возраст пациентов – 51,50 года (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 42,25–61,00). По фенотипам ТБА преобладала неаллергическая эозинофильная астма (46,5%, n = 92). Пациенты с аллергической ТБА составили 34,8% (n = 69), со смешанной – 18,7% (n = 37) (табл. 1). Пациенты с аллергической ТБА были значимо моложе пациентов с неаллергической эозинофильной и смешанной астмой (p < 0,001). Также группы пациентов различались

возрастом дебюта БА: в среднем в 7 лет дебютировала аллергическая астма, в 30 лет – смешанная, в 39 лет – неаллергическая эозинофильная астма ( $p < 0,001$ ). Индекс массы тела был значимо выше у пациентов с неаллергической эозинофильной астмой ( $p = 0,010$ ).

Сопутствующие заболевания носа зарегистрированы у 91,9% пациентов ( $n = 182$ ): 100 случаев АР, 89 случаев ХРСсПН, 31 случай ХРСбПН. АР преобладал в группах аллергической и смешанной ТБА (94,2 и 89,2% соответственно,  $p < 0,001$ ), ХРСсПН – у пациентов с неаллергической эозинофильной и смешанной астмой (60,9 и 67,6% соответственно,  $p < 0,001$ ), ХРСбПН – у пациентов с неаллергической эозинофильной астмой ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). У 37 пациентов наблюдалось сочетание назальной патологии: у 31 пациента (15,7%) – АР с ХРСсПН и у 6 пациентов (3%) – АР с ХРСбПН. При этом сочетание АР и ХРСсПН встречалось значимо чаще в группе пациентов со смешанной астмой, чем с аллергической

и неаллергической эозинофильной (56,8; 11,6 и 2,2% соответственно,  $p < 0,001$ ). Сочетание АР и ХРСбПН зарегистрировано в группах с аллергической и смешанной астмой (5,8 и 5,4% соответственно).

АтД значимо чаще встречался у пациентов с аллергической ТБА (31,9%,  $n = 22$ ), чем у пациентов с неаллергической эозинофильной и смешанной астмой (5,4 и 10,8% соответственно,  $p < 0,001$ ). Крапивница наблюдалась у пациентов всех групп с одинаковой частотой – 9,8–13,5% ( $p = 0,753$ ) (табл. 1).

У 52,5% пациентов ( $n = 104$ ) наблюдалась лекарственная гиперчувствительность, из них более половины имели гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) (59/104, 58,4%). Гиперчувствительность к НПВП значимо чаще встречалась в группах больных с неаллергической эозинофильной и смешанной астмой, чем у пациентов с аллергической ТБА (48,9; 32,4 и 2,9% соответственно,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

- **Таблица 1.** Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих таргетную терапию
- **Table 1.** Characteristics of severe bronchial asthma patients receiving targeted therapy

Показатель	Всего ( $n = 198$ )	Группа 1 (аллергическая ТБА, $n = 69$ )	Группа 2 (неаллергическая эозинофильная ТБА, $n = 92$ )	Группа 3 (смешанная ТБА, $n = 37$ )	$P$
Женщины, $n$ (%)	157 (79,3)	49 (71,0)	77 (83,7)	31 (83,8)	0,110
Мужчины, $n$ (%)	41 (20,7)	20 (29,0)	15 (16,3)	6 (16,2)	0,110
Средний возраст, лет, Ме ( $Q_1-Q_3$ ) / $M \pm SD$ (95% ДИ)	51,50 (42,25–61,00)	42,42 $\pm$ 13,45 (39,19–45,65)	55,63 $\pm$ 10,40 (53,48–57,78)	52,32 $\pm$ 12,94 (48,01–56,64)	< 0,001*, $p_{1-2} < 0,001$ , $p_{1-3} < 0,001$
Средний возраст дебюта БА, лет, Ме ( $Q_1-Q_3$ )	28,00 (10,00–42,50)	7,00 (3,00–19,00)	39,00 (29,00–50,25)	30,00 (16,00–41,00)	< 0,001*, $p_{2-1} < 0,001$ , $p_{3-1} < 0,001$ , $p_{3-2} = 0,015$
ИМТ, $kg/m^2$ , $M \pm SD$ (95% ДИ) / Ме ( $Q_1-Q_3$ )	27,84 $\pm$ 5,96 (26,98–28,70)	26,22 (22,17–31,44)	28,84 (25,65–31,64)	24,87 (23,02–29,85)	0,010*, $p_{2-1} = 0,033$ , $p_{3-2} = 0,033$
Наличие АР, $n$ (%)	100 (50,5)	65 (94,2)	2 (2,2)	33 (89,2)	< 0,001*, $p_{1-2} < 0,001$ , $p_{2-3} < 0,001$
Наличие ХРСсПН, $n$ (%)	89 (44,9)	8 (11,6)	56 (60,9)	25 (67,6)	< 0,001*, $p_{1-2} < 0,001$ , $p_{1-3} < 0,001$
Наличие ХРСбПН, $n$ (%)	31 (15,7)	5 (7,2)	24 (26,1)	2 (5,4)	< 0,001*, $p_{1-2} = 0,006$ , $p_{2-3} = 0,016$
Наличие АтД, $n$ (%)	31 (15,7)	22 (31,9)	5 (5,4)	4 (10,8)	< 0,001*, $p_{1-2} < 0,001$ , $p_{1-3} = 0,032$
Наличие крапивницы, $n$ (%)	23 (11,6)	9 (13,0)	9 (9,8)	5 (13,5)	0,753
Наличие лекарственной гиперчувствительности, $n$ (%)	104 (52,5%)	28 (40,6)	57 (62,0)	19 (51,4)	0,027*, $p_{1-2} = 0,022$
Наличие гиперчувствительности к НПВП, $n$ (%)	59 (29,8)	2 (2,9)	45 (48,9)	12 (32,4)	< 0,001*, $p_{1-2} < 0,001$ , $p_{1-3} < 0,001$
Курение активное, $n$ (%)	41 (20,7)	11 (15,9)	24 (26,1)	6 (16,2)	0,220
Курение пассивное, $n$ (%)	41 (20,7)	11 (15,9)	19 (20,7)	11 (29,7)	0,248

● **Таблица 1 (окончание).** Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих таргетную терапию  
 ● **Table 1 (ending).** Characteristics of severe bronchial asthma patients receiving targeted therapy

Показатель	Всего (n = 198)	Группа 1 (аллергическая ТБА, n = 69)	Группа 2 (неаллергическая эозинофильная ТБА, n = 92)	Группа 3 (смешанная ТБА, n = 37)	p
Наследственность по аллергическим заболеваниям, n (%)	117 (59,1)	44 (63,8)	48 (52,2)	25 (67,6)	0,170
Наследственность по БА, n (%)	75 (50,0)	25 (51,0)	35 (47,9)	15 (53,6)	0,867
Наследственность по атопии, n (%)	66 (44,0)	30 (61,2)	26 (35,6)	10 (35,7)	0,013*, p <sub>1-2</sub> = 0,016
Наследственность по БА и атопии у одного родственника, n (%)	28 (18,7)	17 (34,7)	5 (6,8)	6 (21,4)	< 0,001*, p <sub>1-2</sub> < 0,001
Общий IgE, МЕ/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	196,00 (86,00-466,00)	309,00 (134,95-687,25)	106,55 (40,52-364,82)	227,05 (115,07-581,00)	< 0,001*, p <sub>2-1</sub> < 0,001, p <sub>3-2</sub> = 0,003
Фадиапон™, РАУ/л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	1,02 (0,10-6,71)	6,08 (2,22-29,60)	0,09 (0,02-0,29)	4,66 (1,30-10,01)	< 0,001*, p <sub>2-1</sub> < 0,001, p <sub>3-2</sub> < 0,001
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	460,00 (284,00-840,00)	310,00 (178,50-476,75)	555,50 (335,00-950,00)	637,00 (403,00-936,00)	< 0,001*, p <sub>2-1</sub> < 0,001, p <sub>3-1</sub> < 0,001
ОФВ <sub>1</sub> , л, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) / М ± SD (95% ДИ)	1,65 (1,11-2,10)	1,99 ± 0,90 (1,74-2,24)	1,58 ± 0,67 (1,43-1,73)	1,61 ± 0,69 (1,36-1,86)	0,008*, p <sub>1-2</sub> = 0,008
ОФВ <sub>1</sub> , %, М ± SD (95% ДИ)	61,38 ± 21,89 (58,26-64,49)	64,01 ± 22,20 (58,47-69,56)	59,96 ± 20,87 (55,62-64,31)	60,29 ± 23,93 (52,31-68,27)	0,500
БДТ, мл, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	240,00 (100,00-400,00)	240,00 (125,00-410,00)	201,00 (90,00-370,00)	280,00 (130,25-455,00)	0,365
БДТ, %, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	14,50 (6,00-25,80)	15,60 (7,50-26,90)	14,00 (5,85-21,50)	17,00 (7,88-33,62)	0,644
АСТ, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	11,00 (8,00-14,00)	11,00 (8,00-14,00)	11,00 (9,00-14,00)	8,50 (7,00-13,00)	0,119
AQLQ баллы, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	3,52 (2,80-4,54)	3,48 (2,91-4,48)	3,67 (2,91-4,62)	3,22 (2,71-4,08)	0,321
SNOT22, баллы, М ± SD (95% ДИ)	46,86 ± 23,08 (43,40-50,32)	40,60 ± 19,01 (35,61-45,60)	48,70 ± 24,77 (43,15-54,24)	52,92 ± 23,48 (44,97-60,86)	0,026*, p <sub>1-3</sub> = 0,031
Обострения БА, в год, М ± SD (95% ДИ)	2,32 ± 2,36 (1,98-2,66)	1,97 ± 1,50 (1,59-2,34)	2,54 ± 2,79 (1,96-3,13)	2,41 ± 2,43 (1,56-3,26)	0,321
Вызовы СМП, в год, М ± SD (95% ДИ)	2,03 ± 8,47 (0,81-3,26)	1,97 ± 5,65 (0,56-3,38)	1,38 ± 5,81 (0,16-2,61)	3,87 ± 15,77 (1,64-9,37)	0,348
Госпитализации, в год, М ± SD (95% ДИ)	0,70 ± 1,04 (0,55-0,85)	0,80 ± 1,24 (0,50-1,11)	0,66 ± 0,92 (0,46-0,85)	0,62 ± 0,95 (0,29-0,95)	0,601
Инвалидность, n (%)	29 (14,6)	11 (15,9)	12 (13,0)	6 (16,2)	0,334
Реакция при контакте с респираторными аллергенами, n (%)	136 (68,7)	69 (100%)	35 (38,0)	33 (89,2)	< 0,001*, p <sub>1-2</sub> < 0,001, p <sub>2-3</sub> < 0,001
Реакция при контакте с пищевыми аллергенами, n (%)	76 (38,4)	33 (47,8)	25 (27,2)	18 (48,6)	0,010*, p <sub>1-2</sub> = 0,021, p <sub>2-3</sub> = 0,039
Наличие аллергообследования (кожные пробы и (или) sIgE), n (%)	160 (80,8)	62 (89,9)	67 (72,8)	31 (83,8)	0,022*, p <sub>1-2</sub> = 0,022
Положительный результат аллергообследования (кожные пробы и (или) sIgE), n (%)	114 (71,2)	62 (100,0)	21 (31,3)	31 (100,0)	< 0,001*, p <sub>1-2</sub> < 0,001, p <sub>2-3</sub> < 0,001

Примечание. БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела; АР – аллергический ринит; АгД – атопический дерматит; ХРСГПН – хронический риносинусит с полипами носа; ХРСБПН – хронический риносинусит без полипов носа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ДИ – доверительный интервал; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; БДТ – бронходилатационный тест; АСТ – Asthma Control Test (тест по контролю за астмой); AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire (опросник по качеству жизни у больных бронхиальной астмой); SNOT22 – Sinonasal Outcome Test (тест по качеству жизни у пациентов с хроническим риносинуситом); СМП – скорая медицинская помощь; sIgE – специфические иммуноглобулины E; p<sub>1-2</sub> – уровень значимости при сравнении групп (1 – аллергической ТБА, 2 – неаллергической эозинофильной ТБА, 3 – смешанной ТБА). \* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Активно курили 20,7% ( $n = 41$ ) пациентов, из них 34 отказались от курения. Средний индекс курения составил 7,50 ( $Q_1 - Q_3$ : 2,38–20,0) пачка/лет. О пассивном курении в анамнезе сообщили также 20,7% ( $n = 41$ ) пациентов. Средняя длительность воздействия табачного дыма составила 18,00 ( $Q_1 - Q_3$ : 10,25–20,00) лет. Разницы в фенотипических группах по статусу курения не было (табл. 1).

В целом 59,1% ( $n = 117$ ) пациентов регистра отмечали отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям, 50,0% ( $n = 75$ ) – по БА. Но статистически значимой разницы между фенотипическими группами по этим показателям не было ( $p = 0,170$  и  $p = 0,867$ ) (табл. 1). Отягощенная наследственность по атопии и БА + атопии встречалась значимо чаще у пациентов с аллергической ТБА, чем у пациентов с неаллергической эозинофильной астмой (табл. 1).

На момент включения в регистр стойкая утрата трудоспособности была зарегистрирована у 14,6% ( $n = 29$ ) пациентов без статистически значимой разницы по группам (табл. 1), 4 пациента имели 2-ю группу инвалидности (по 2 пациента с аллергической и неаллергической эозинофильной астмой); 25 пациентов – 3-ю группу инвалидности (9 – с аллергической астмой, 10 – с неаллергической эозинофильной, 6 – со смешанной астмой). На декабрь 2023 г. у 2 пациентов при переосвидетельствовании 3-я группа инвалидности была снята. Помимо 29 пациентов с установленной инвалидностью, на момент включения в регистр 6 пациентов имели в детстве статус ребенка-инвалида (5 – с аллергической астмой, 1 – со смешанной). Но при переосвидетельствовании в 18 лет у всех стойкая утрата трудоспособности не подтверждена.

По опроснику уровня контроля БА АСТ (Asthma Control Test) среднее количество баллов составило 11,00 ( $Q_1 - Q_3$ : 8,00–14,00), что соответствует неконтролируемому течению астмы. По опроснику качества жизни AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) средний балл составил 3,52 ( $Q_1 - Q_3$ : 2,80–4,54). Статистически значимой разницы результатов этих опросников по группам не зарегистрировано ( $p = 0,119$  и  $p = 0,321$  соответственно). Опросник SNOT22 (Sinonasal Outcome Test) показал более значимое влияние назальной патологии на качество жизни в группе смешанной астмы (средний балл  $52,92 \pm 23,48$  (95% ДИ 44,97–60,86)) по сравнению с группой аллергической астмы (средний балл  $40,60 \pm 19,01$  (95% ДИ 35,61–45,60)) ( $p = 0,031$ ) (табл. 1).

Среднее количество обострений БА, вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций по поводу обострений астмы составило  $2,32 \pm 2,36$  (95% ДИ 1,98–2,66),  $2,03 \pm 8,47$  (95% ДИ 0,81–3,26),  $0,70 \pm 1,04$  (95% ДИ 0,55–0,85) в год соответственно и в фенотипических группах статистически не отличалось ( $p = 0,321$ ,  $p = 0,348$ ,  $p = 0,601$ ) (табл. 1).

Средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) составил 1,65 л ( $Q_1 - Q_3$ : 1,11–2,10) и был значимо ниже в группе с неаллергической эозинофильной астмой по сравнению с аллергической ( $p = 0,008$ ). Но в процентном соотношении разницы между группами не зарегистрировано ( $p = 0,500$ ), и средний показатель

$ОФВ_1$  составил  $61,38 \pm 21,89\%$  (95% ДИ 58,26–64,49). Исходный бронходилатационный тест был положительным во всех группах в абсолютном и процентном выражении: средние показатели составили 240,00 мл ( $Q_1 - Q_3$ : 100,00–400,00) и 14,50% ( $Q_1 - Q_3$ : 6,00–25,80). Статистической разницы между группами не было (табл. 1).

Уровень эозинофилов периферической крови преобладал в группах пациентов со смешанной и неаллергической эозинофильной ТБА по сравнению с аллергической ( $p < 0,001$ ). Уровни аллерготеста Фадиатоп™ и общего IgE были значимо выше в группах с аллергической и смешанной астмой по сравнению с неаллергической эозинофильной ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

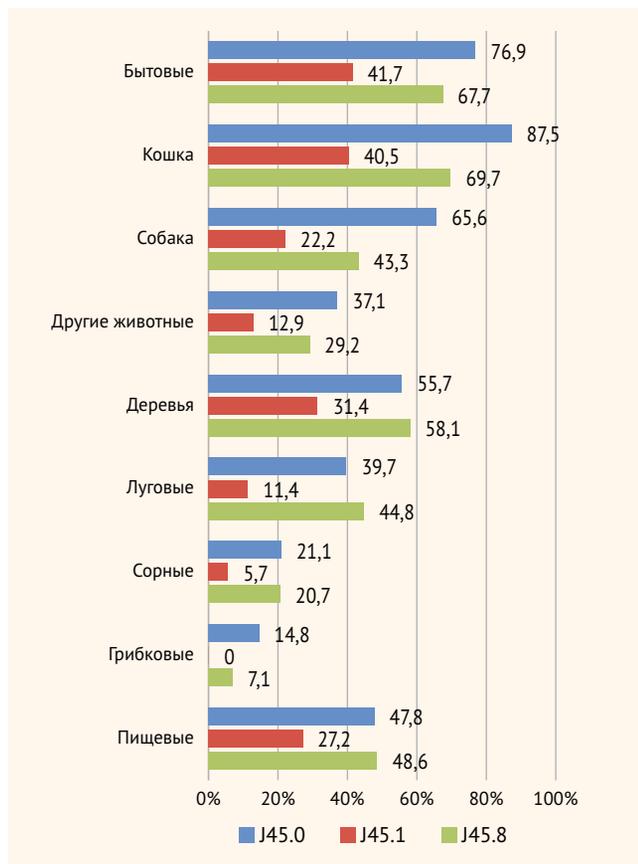
Реакцию со стороны дыхательных путей при контакте с респираторными аллергенами описывали 68,7% ( $n = 136$ ) пациентов. На различные реакции на пищу жаловались 38,4% ( $n = 76$ ) пациентов. Чаще всего пациенты отмечали клинические проявления при контакте с кошками: 87,5% ( $n = 56$ ) пациентов в группе с аллергической астмой, 69,7% ( $n = 23$ ) пациентов со смешанной астмой и 40,5% ( $n = 15$ ) пациентов с неаллергической эозинофильной астмой ( $p < 0,001$ , значимая разница была зарегистрирована между 3 группами) (рис. 1). На втором месте по частоте жалоб были реакции при контакте с бытовыми аллергенами (домашняя и библиотечная пыль): 76,9% ( $n = 50$ ) пациентов в группе с аллергической астмой, 67,7% ( $n = 21$ ) пациентов со смешанной астмой и 41,7% ( $n = 15$ ) пациентов с неаллергической эозинофильной астмой ( $p = 0,001$ , значимая разница – между группами аллергической и неаллергической эозинофильной астмы) (рис. 1). Также значимо чаще пациенты с аллергической и смешанной астмой по сравнению с неаллергической эозинофильной отмечали реакции при контакте с собаками, в период цветения деревьев и луговых трав, а также на пищевые продукты ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,040$ ,  $p = 0,006$ ,  $p = 0,010$  соответственно) (рис. 1).

Аллергообследование было проведено у 80,8% ( $n = 160$ ) пациентов регистра (табл. 1). Пациентам без стандартного аллергообследования для подтверждения/исключения аллергического компонента проведен аллерготест Фадиатоп™. Медиана теста составила у необследованных пациентов с аллергической ТБА 3,70 PAU/l (1,18–32,60), с неаллергической ТБА – 0,04 PAU/l ( $Q_1 - Q_3$ : 0,01–0,16), со смешанной астмой – 4,22 PAU/l (1,72–7,40). Статистически значимой разницы между обследованными и необследованными стандартными методами подгруппами пациентов в пределах одного фенотипа получено не было ( $p = 0,692$ ,  $p = 0,242$ ,  $p = 0,814$  соответственно). В целом по регистру чаще встречалась бытовая (62,3%,  $n = 91$ ), эпидермальная (58,3%,  $n = 84$ ), пыльцевая (53,4%,  $n = 62$ ) сенсibilизация (рис. 2).

Среди пациентов с аллергической и смешанной астмой положительные результаты кожных проб и (или) специфических IgE зарегистрированы в 100% случаев. У пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА положительные результаты аллергообследования выявлялись значимо реже (31,3%,  $n = 21$ ,  $p < 0,001$ ). Среди пациентов с аллергической и смешанной ТБА чаще встречалась сенсibilизация к бытовым аллергенам (95 и 75% соответственно), кошке

● **Рисунок 1.** Частота клинических реакций на аллергены разных групп у пациентов регистра в зависимости от фенотипа тяжелой бронхиальной астмы

● **Figure 1.** Frequency of clinical reactions to allergens of different groups in patients of the registry depending on the phenotype of severe bronchial asthma



На графике отражена частота реакций, которые сами пациенты связывают с тем или иным аллергеном (так называемая self-reported-распространенность). J45.0 – аллергическая астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная астма; J45.8 – смешанная астма.

(94,3 и 68% соответственно), собаке (84,9 и 59,1% соответственно) (рис. 3). У пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА сенсibilизация ко всем группам аллергенов выявлялась значительно реже, чем у пациентов с аллергической и смешанной астмой. В группе неаллергической эозинофильной астмы наиболее распространенной оказалась сенсibilизация к бытовым аллергенам, аллергенам собаки и деревьев (22,4; 15,1 11,4% соответственно) (рис. 3).

В большинстве случаев пациенты с аллергической и смешанной ТБА имели сенсibilизацию более чем к одной группе аллергенов, 70,1% пациентов с неаллергической астмой не имели сенсibilизации ни к одной из групп аллергенов ( $p < 0,001$ ) (рис. 4). У 21 пациента с неаллергической астмой были выявлены sIgE к разным группам аллергенов: у 12 из них была моносенсibilизация, у 3 пациентов – сенсibilизация к 2 группам аллергенов, у 5 пациентов – к 3 группам аллергенов. Медиана аллерготеста Фадиатоп™ больных неаллергической астмой, имевших сенсibilизацию, составила 0,1 PAU/l ( $Q_1 - Q_3$ : 0,04–0,52).

Далее при сопоставлении аллергоанамнеза и аллергообследования аллергия выявлена в 100 и 90,3% случаев у пациентов с аллергической и смешанной астмой.

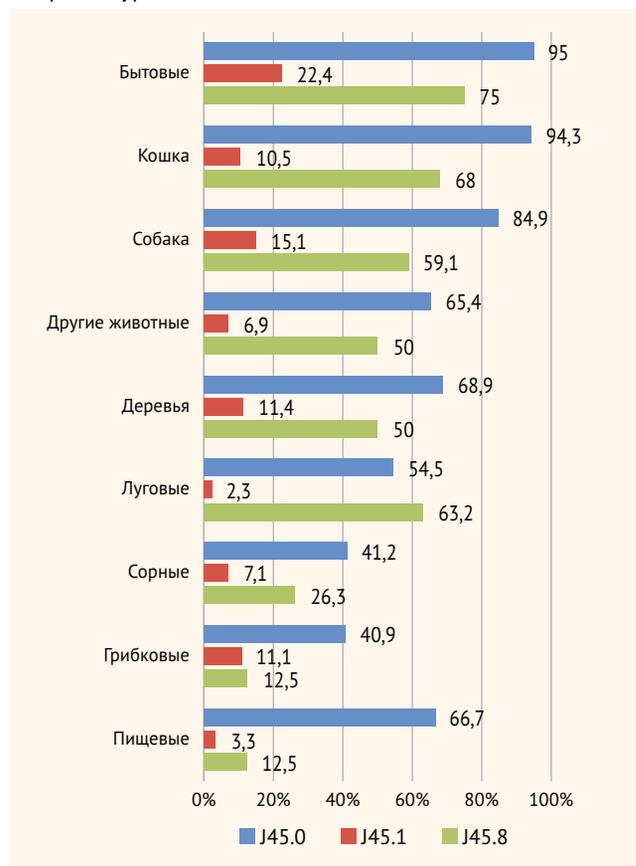
● **Рисунок 2.** Структура сенсibilизации к разным группам аллергенов у пациентов регистра (n = 160)

● **Figure 2.** Structure of sensitization to different groups of allergens in patients of the registry (n = 160)



● **Рисунок 3.** Структура сенсibilизации к аллергенам разных групп у пациентов регистра в зависимости от фенотипа тяжелой бронхиальной астмы

● **Figure 3.** The structure of sensitization to allergens of different groups in patients of the registry depending on the phenotype of severe bronchial asthma



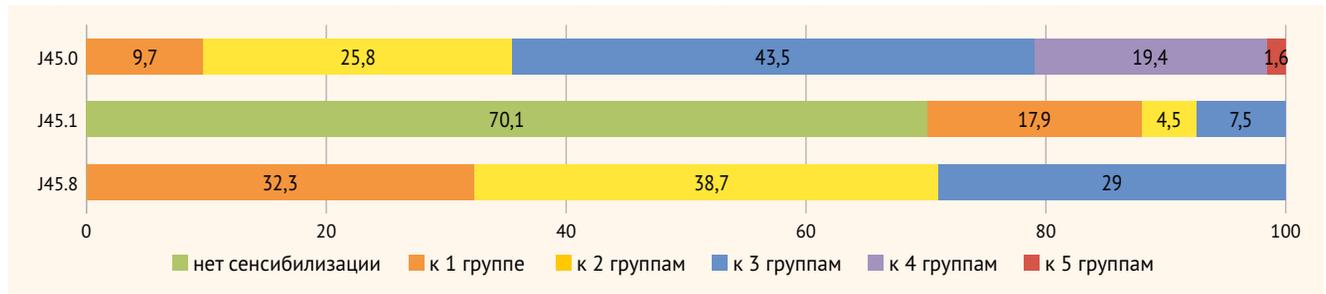
J45.0 – аллергическая астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная астма; J45.8 – смешанная астма.

У пациентов с неаллергической эозинофильной астмой подтвержденные аллергические реакции были выявлены в 13,4% (n = 9) случаев, остальные 12 случаев выявления sIgE у пациентов с неаллергической ТБА оказались латентной сенсibilизацией. В целом латентная сенсibilизация, реакции без подтверждения сенсibilизации, отсутствие аллергоанамнеза и отрицательные результаты аллергообследования преобладали в группе неаллергической эозинофильной астмы ( $p < 0,001$ ) (рис. 5).

Среди пациентов с доказанной аллергической реакцией наиболее распространенными причинно-значимыми

● **Рисунок 4.** Структура сенсibilизации у пациентов с аллергическим, неаллергическим эозинофильным и смешанным фенотипом астмы

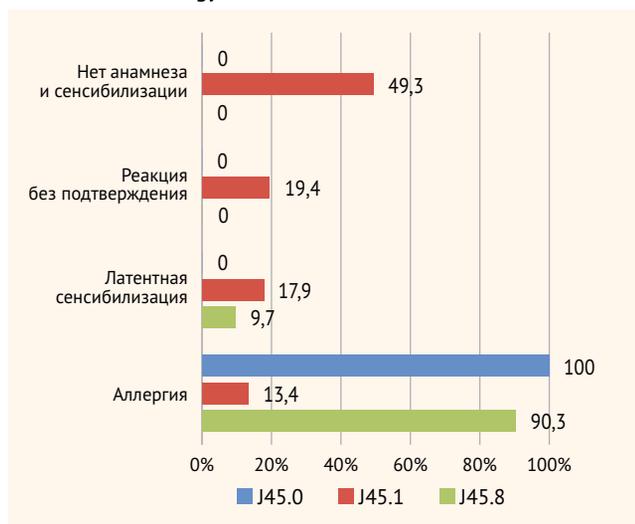
● **Figure 4.** Pattern of sensitization in patients with allergic, non-allergic eosinophilic and mixed phenotypes of asthma



J45.0 – аллергическая астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная астма; J45.8 – смешанная астма.

● **Рисунок 5.** Сопоставление клинической картины с результатами аллергообследования

● **Figure 5.** Comparison of the clinical features with the results of the allergy examination



J45.0 – аллергическая астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная астма; J45.8 – смешанная астма.

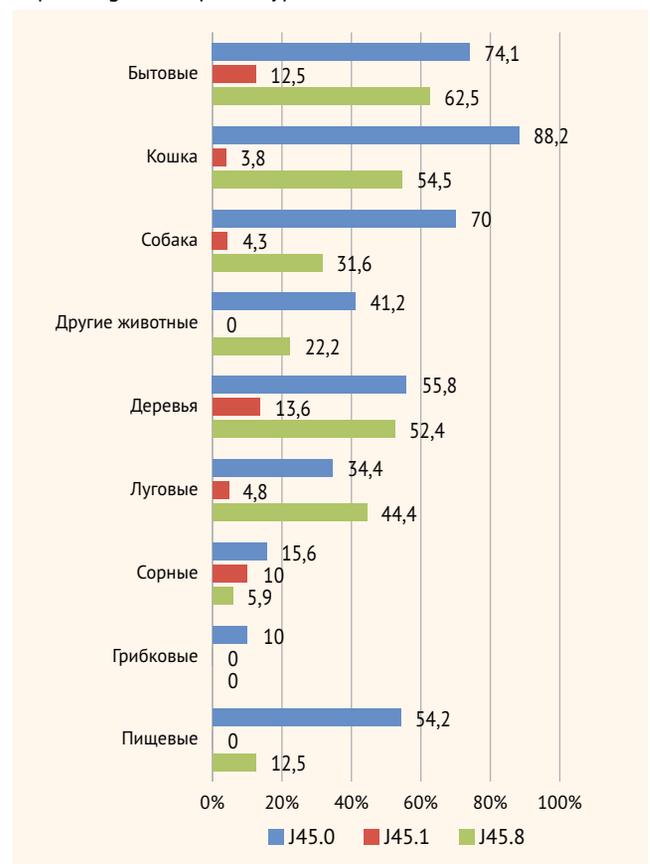
аллергенами были аллергены кошки, бытовые аллергены и аллергены собаки в группе аллергической астмы (88,2; 74,1 и 70,0% соответственно), а в группе смешанной астмы – бытовые, аллергены кошки и деревьев (62,5; 54,5 и 52,4% соответственно) (рис. 6). Статистически значимые различия между группой пациентов с астмой с аллергическим компонентом и группой пациентов с неаллергической эозинофильной астмой были получены по бытовым аллергенам, аллергенам кошки и собаки, пыльце деревьев и луговых трав. По группам сорных трав, грибковых аллергенов и аллергенов других животных статистически значимых различий не было.

У 9 пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА и наличием доказанной аллергии причинно-значимыми были бытовые аллергены (n = 3), аллергены деревьев (n = 3), сорных трав (n = 2), луговых трав (n = 1), животных (n = 2). У 5 пациентов была аллергия к 1 группе аллергенов, у 2 пациентов – к 2 группам аллергенов и у 2 пациентов – к 3 группам аллергенов. У 5 пациентов уровень аллерготеста Фадиатоп™ был менее 0,35 PAU/L, у 3 пациентов – в диапазоне 0,35–0,9 PAU/L.

Базисную терапию в объеме 4-й степени по GINA (Global Initiative for Asthma) получали 62,1% (n = 123)

● **Рисунок 6.** Структура доказанной аллергии у пациентов регистра в зависимости от фенотипа тяжелой бронхиальной астмы

● **Figure 6.** Structure of proven allergies in registry patients depending on the phenotype of severe bronchial asthma



J45.0 – аллергическая астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная астма; J45.8 – смешанная астма.

пациентов, остальные – в объеме 5-й степени. При анализе объема терапии в зависимости от фенотипа ТБА статистически значимых различий получено не было. На 5-й степени терапии находились 42,0% пациентов с аллергической ТБА, 37,0% – с неаллергической (эозинофильной), 32,4% – со смешанной астмой.

Все пациенты регистра получали базисную ингаляционную комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикоидами (ГКС) + длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) (68,7%, n = 136 средние дозы; 31,3%, n = 62 высокие дозы) (рис. 7). Антилейкотриеновый препарат (АЛП) в качестве дополнительного входил в базисную

терапию у 56,9% (n = 112), длительно действующий М-холинolitik – у 35,9% (n = 71) пациентов. В регистре 70,2% (n = 139) пациентов получали системные ГКС (СГКС), из них 22 пациента (11,1% пациентов регистра) принимали их на постоянной основе, остальным 117 требовалось назначение СГКС курсами при обострениях ТБА и (или) хронических воспалительных заболеваний носа (ХВЗН) (рис. 7). ГКС-зависимость сформировалась у 29 больных ТБА (14,6%). В дополнение к 22 пациентам, принимавшим СГКС на постоянной основе, 7 принимали их курсами при обострениях, но при их отмене практически сразу наступало ухудшение, которое требовало возобновления СГКС. Такие пациенты также расценивались как имеющие ГКС-зависимость. По сопутствующим ХВЗН большая часть пациентов принимала интраназальные ГКС и неседативные антигистаминные препараты.

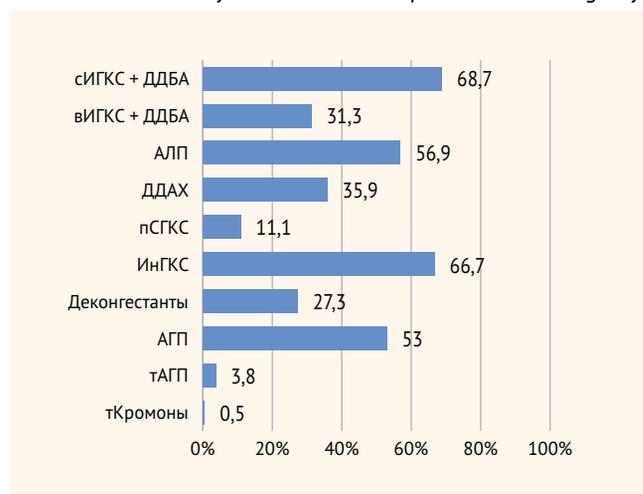
В зависимости от фенотипа ТБА и сопутствующего ХВЗН значимые различия в принимаемой терапии выявлены по СГКС (их чаще принимали пациенты с неаллергической эозинофильной и смешанной астмой по сравнению с аллергической ТБА,  $p = 0,010$ ), по интраназальным ГКС (их чаще принимали пациенты со смешанной астмой, чем с аллергической,  $p = 0,006$ ), по антигистаминным препаратам (их чаще принимали пациенты со смешанной и аллергической по сравнению с неаллергической эозинофильной,  $p < 0,001$ ) (рис. 8).

По комбинациям препаратов принимаемой терапии выявлено, что большая часть пациентов с аллергической ТБА получала ингаляционные ГКС в средней дозе (СИГКС) + ДДБА или СИГКС + ДДБА + один дополнительный препарат базисной терапии (по 24,6%), с неаллергической эозинофильной и смешанной – СИГКС + ДДБА + один дополнительный препарат (39,1 и 45,9% соответственно). Пациенты с неаллергической эозинофильной астмой принимали СГКС на постоянной основе чаще, чем пациенты со смешанной и аллергической ТБА (16,3; 8,1 и 5,8% соответственно) (табл. 2).

Ретроспективная оценка признаков, характерных для разных фенотипов Т2 БА, привела к выделению этапов фенотипирования. *Первый этап фенотипирования* – установление пациентов с доказанной аллергией (совпадение наличия клинически значимой реакции у пациента с результатами аллергообследования (кожные пробы и (или) sIgE). При анализе базы данных выявлено, что из 160 обследованных 60 пациентов с положительным ответом были определены нами ранее как пациенты с аллергической ТБА, 9 пациентов – с неаллергической эозинофильной ТБА, 28 пациентов – со смешанной ТБА. Из 9 пациентов с ранее определенной нами неаллергической эозинофильной астмой 3 имели моноаллергию к бытовым аллергенам, 4 – моноаллергию к пыльцевым аллергенам, 1 – моноаллергию к кошке, 1 – доказанную аллергию к 3 группам аллергенов (собака, деревья, луговые травы). Также у этих 9 пациентов возраст дебюта составил 28,00 года ( $Q_1 - Q_3$ : 26,00–30,00), у 6 пациентов сопутствовал ХРСсПН (66,7%), у 4 – непереносимость НПВП (44,4%), уровень аллерготеста Фадиатоп™ – 0,38 РАУ/Л (0,10–0,64) (табл. 3).

● **Рисунок 7.** Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы и хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов регистра

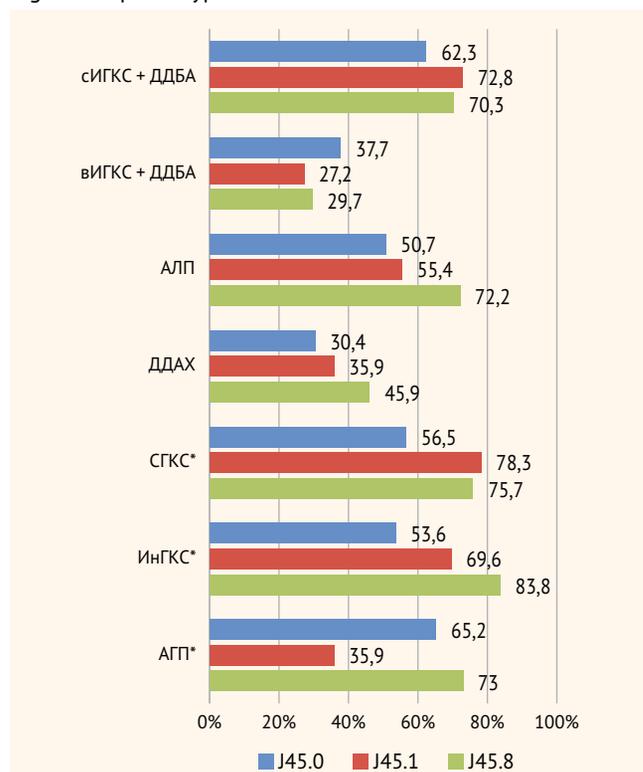
● **Figure 7.** Basic therapy for severe bronchial asthma and chronic inflammatory nasal diseases in patients of the registry



СИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды в средней дозе; ВИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды в высокой дозе; ДДБА – длительно действующие бета-агонисты; АЛП – антилейкотриеновый препарат; ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты; пСГКС – пероральные системные глюкокортикоиды; ИнГКС – интраназальные глюкокортикоиды; АГП – антигистаминные препараты 2-го поколения; ТАГП – топические антигистаминные препараты; тКромоны – топические кромоны.

● **Рисунок 8.** Характеристика принимаемой базисной терапии в зависимости от фенотипа тяжелой бронхиальной астмы

● **Figure 8.** Characteristics of the basic therapy taken depending on the phenotype of severe bronchial asthma



СИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды в средней дозе; ВИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды в высокой дозе; ДДБА – длительно действующие бета-агонисты; АЛП – антилейкотриеновый препарат; ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты; СГКС – системные глюкокортикоиды; ИнГКС – интраназальные глюкокортикоиды; АГП – антигистаминные препараты 2-го поколения; J45.0 – аллергическая астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная астма; J45.8 – смешанная астма.

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

- **Таблица 2.** Схемы базисной терапии в зависимости от фенотипов тяжелой бронхиальной астмы, n (%)
- **Table 2.** Basic therapy regimens depending on the phenotypes of severe bronchial asthma, n (%)

Схема терапии	Фенотип ТБА		
	J45.0	J45.1	J45.8
сИГКС + ДДБА	17 (24,6)	14 (15,2)	3 (8,1)
виГКС + ДДБА	7 (10,1)	6 (6,5)	1 (2,7)
сИГКС + ДДБА + 1 доп. препарат	17 (24,6)	36 (39,1)	17 (45,9)
сИГКС + ДДБА + 2 доп. препарата	6 (8,7)	8 (8,7)	5 (13,5)
виГКС + ДДБА + 1 доп. препарат	13 (18,8)	10 (10,9)	4 (10,8)
виГКС + ДДБА + 2 доп. препарата	5 (7,2)	3 (3,3)	4 (10,8)
сИГКС + ДДБА + пСГКС	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)
виГКС + ДДБА + пСГКС	1 (1,4)	4 (4,3)	0 (0,0)
сИГКС + ДДБА + 1 доп. препарат + пСГКС	2 (2,9)	4 (4,3)	0 (0,0)
сИГКС + ДДБА + 2 доп. препарата + пСГКС	0 (0,0)	4 (4,3)	0 (0,0)
виГКС + ДДБА + 1 доп. препарат + пСГКС	0 (0,0)	2 (2,2)	0 (0,0)
виГКС + ДДБА + 2 доп. препарата + пСГКС	1 (1,4)	1 (1,1)	2 (5,4)

*Примечание.* сИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды в средней дозе; виГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды в высокой дозе; ДДБА – длительно действующие бета-агонисты; пСГКС – пероральные системные глюкокортикостероиды; ИНГКС – интраназальные глюкокортикостероиды; доп. препараты – антилейкотриеновые и длительно действующие антихолинэргические препараты; J45.0 – аллергическая астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная астма; J45.8 – смешанная астма.

Наличие аллергии у пациентов с неаллергической эозинофильной астмой не играло большой роли в патогенезе у данных пациентов. Кроме того, возможны ложноположительные результаты кожных проб, когда реакция на один плюс расценивается как положительная, и при этом пациент отмечает реакции в пыльном помещении, но на самом деле эта реакция просто связана с неспецифическим раздражением пылевыми частицами слизистой дыхательных путей. Это предположение и решение в пользу неаллергической астмы принято и обосновано нами в совокупности с отрицательным аллерготестом Фадиатоп™ у 3 пациентов с бытовой сенсибилизацией (у всех Фадиатоп™ был менее 0,35 PAU/l). У пациентов с ТБА и моноаллергией к животным и пыльцевым аллергенам тяжесть астмы не могла быть обусловлена сезонными воздействиями и редкими контактами с животными. У двух пациентов с пыльцевой аллергией уровень аллерготеста Фадиатоп™ незначительно превышал общепринятый порог 0,35 PAU/l (0,4 и 0,38), у одной из этих пациенток выявлен АР с дебютом в год старта биологической терапии. Поэтому у них также был определен неаллергический эозинофильный фенотип. К тому же выявленный нами уровень аллерготеста Фадиатоп™  $\geq 1,53$  PAU/l как показатель значимого аллергического компонента не позволял установить и смешанную астму [13]. У пациентки с аллергией к 3 группам аллергенов уровень Фадиатоп™ был 0,04, что может быть ошибкой лабораторного метода. Аллергия к кошке и латентной сенсибилизацией к грибкам, бытовым аллергенам и собаке, с аллерготестом Фадиатоп™ 0,89 PAU/l могла быть расценена как смешанная астма; к тому же

- **Таблица 3.** Характеристика пациентов, отобранных на первом этапе фенотипирования
- **Table 3.** Characteristics of patients selected at the 1<sup>st</sup> stage of phenotyping

Показатель	Аллергическая ТБА (n = 60)	Неаллергическая эозинофильная ТБА (n = 9)	Смешанная ТБА (n = 28)	p
Аллергия, n (%)	60 (100)	9 (100)	28 (100)	-
Наследственность по атопии, n (%)	27 (60,0)	3 (37,5)	7 (33,3)	0,099
Наличие АР, n (%)	60 (96,8)	1 (11,1)	26 (92,9)	< 0,001*, p <sub>1-2</sub> < 0,001, p <sub>2-3</sub> < 0,001
Возраст дебюта, лет, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	7,00 (3,00-18,50)	28,00 (26,00-30,00)	28,50 (16,00-41,00)	< 0,001*, p <sub>2-1</sub> < 0,001, p <sub>3-1</sub> < 0,001
Наличие ХРСсПН, n (%)	8 (12,9)	6 (66,7)	21 (75,0)	< 0,001*, p <sub>1-2</sub> < 0,001, p <sub>1-3</sub> < 0,001
Наличие непереносимости НПВП, n (%)	2 (3,2)	4 (44,4)	10 (35,7)	< 0,001*, p <sub>1-2</sub> < 0,001, p <sub>1-3</sub> < 0,001
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	310,00 (172,00-445,50)	460,00 (335,00-800,00)	708,40 (479,50-978,25)	< 0,001*, p <sub>3-1</sub> < 0,001
Аллерготест Фадиатоп™, PAU/L, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	6,09 (2,29-27,75)	0,38 (0,10-0,64)	7,10 (1,30-10,01)	< 0,001*, p <sub>2-1</sub> < 0,001, p <sub>3-2</sub> = 0,001

*Примечание.* АР – аллергический ринит; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; p<sub>1-2</sub> – уровень значимости при сравнении групп (1 – аллергической ТБА, 2 – неаллергической эозинофильной ТБА, 3 – смешанной ТБА).  
\* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

у пациентки были сопутствующие ХРСсПН и непереносимость НПВП. Таким образом, мы ошиблись с фенотипированием у 2 пациенток из 160 обследованных, что составило 1,25% от 160 полностью обследованных пациентов, но не оказало существенного влияния на предложенные нами принципы фенотипирования пациентов с ТБА при отборе на таргетную терапию.

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что основные признаки аллергического фенотипа ТБА – это доказанная аллергия и положительный результат аллерготеста Фадиатоп™ (при результате  $\geq 1,53$  РАУ/л вероятность аллергического фенотипа увеличивается). Дополнительными критериями значимого аллергического компонента могут быть: наличие АР, возраст дебюта астмы до 20 лет, отягощенная наследственность по атопии, невысокая эозинофилия (до 450 кл/мкл по данным нашего регистра), отсутствие ХРСсПН и непереносимости НПВП.

На *втором этапе* фенотипирования выделены 33 пациента, имеющие отрицательные результаты аллергоанамнеза и аллергообследования. Все эти пациенты были определены нами как пациенты с неаллергической эозинофильной астмой. Характерными признаками этого фенотипа определены: эозинофилия  $\geq 150$  кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующие ХРСсПН и непереносимость НПВП, поздний дебют (после 30 лет) (табл. 4).

На *третьем этапе* анализировались оставшиеся пациенты ( $n = 28$ ) с неподтвержденными реакциями и латентной сенсibilizацией. В этой группе оказались 25 пациентов с ранее установленной неаллергической эозинофильной астмой, 3 пациента – со смешанной астмой (табл. 5).

Несмотря на реакции при контакте с аллергенами и латентную сенсibilizацию, 25 пациентов с неаллергической астмой имели аллерготест Фадиатоп™ менее пороговых значений (24 пациента –  $< 0,35$  РАУ/л, 1 пациент –  $0,65$  РАУ/л), не имели сопутствующего АР. Эта совокупность признаков дает возможность исключить значимое участие аллергического компонента в патогенезе данного фенотипа ТБА. Также эти пациенты соответствовали вышеперечисленным признакам 2-го этапа фенотипирования

(высокая эозинофилия, сопутствующие ХРСсПН и непереносимость НПВП).

Анализ пациентов со смешанной астмой на 1-м и 3-м этапах фенотипирования позволил выделить необходимую комбинацию признаков: наличие доказанной аллергии или латентной сенсibilizации в сочетании с высоким уровнем аллерготеста Фадиатоп™, поздний дебют, эозинофилию  $\geq 300$  кл/мкл, ХРСсПН, непереносимость НПВП (рис. 9).

Согласно полученным фенотипам мы выбирали таргетный препарат первой линии: пациентам с аллергической астмой – преимущественно анти-IgE-препарат, пациентам с неаллергической эозинофильной астмой – анти-IL5-препараты. Анти-IL4R-препарат блокирует пути Т2-воспаления, опосредованные Т-хелперами 2-го типа (Th2) и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2), поэтому предполагается его эффективность у пациентов всех 3 выделенных нами фенотипов. Пациентам со смешанной астмой с учетом комбинации Th2 и ILC2 путей выбор препарата был возможен из всех 3 доступных классов моноклональных антител (табл. 6).

● **Таблица 4.** Характеристика пациентов, отобранных на втором этапе фенотипирования

● **Table 4.** Characteristics of patients selected at the 2<sup>nd</sup> stage of phenotyping

Показатель	Неаллергическая эозинофильная ТБА (n = 33)
Наследственность по атопии, n (%)	10 (37,0)
Наследственность по атопии + БА, n (%)	2 (7,4)
Возраст дебюта, лет, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	48,00 (38,00-54,00)
Наличие ХРСсПН, n (%)	20 (60,6)
Наличие непереносимости НПВП, n (%)	20 (60,6)
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	680,00 (389,00-1063,00)
Фадиатоп™, РАУ/л, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	0,08 (0,02-0,17)

Примечание. БА – бронхиальная астма; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

● **Таблица 5.** Характеристика пациентов, отобранных на 3-м этапе фенотипирования

● **Table 5.** Characteristics of patients selected at the 3<sup>rd</sup> stage of phenotyping

Показатель	Неаллергическая эозинофильная ТБА (n = 25)	Смешанная ТБА (n = 3)	p
Наследственность по атопии, n (%)	7 (36,8)	1 (33,3)	0,078
Наследственность по БА + атопии, n (%)	0 (0,0)	1 (33,3)	0,136
Наличие АР, n (%)	0 (0,0)	1 (33,3)	0,107
Возраст дебюта, лет, M $\pm$ SD (95% ДИ)	36,12 $\pm$ 13,70 (30,46-41,78)	35,00 $\pm$ 5,00 (22,58-47,42)	0,891
Наличие ХРСсПН, n (%)	18 (72,0)	2 (66,7)	1,000
Наличие непереносимости НПВП, n (%)	11 (44,0)	0 (0,0)	0,258
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	520,00 (330,00-950,00)	360,00 (311,00-372,00)	0,220
Фадиатоп™, РАУ/л, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	0,09 (0,03-0,21)	3,45 (2,09-8,38)	0,008*

Примечание. БА – бронхиальная астма; АР – аллергический ринит; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

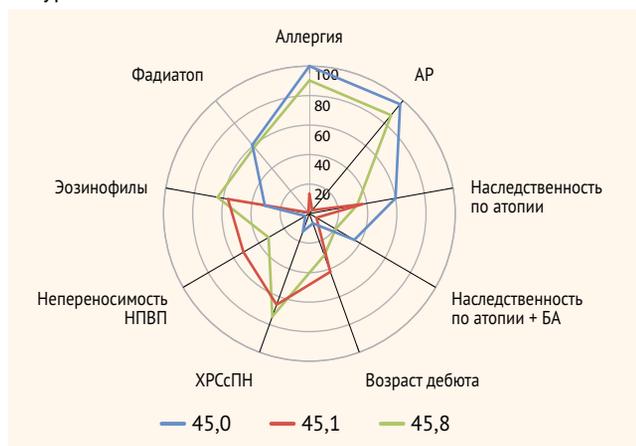
Мы проанализировали данные 198 пациентов с ТБА территориального регистра. Регистр создан для назначения таргетной терапии, направленной на T2-воспаление, поэтому на данный момент включает пациентов только с T2-астмой. Демографические показатели пациентов нашего регистра совпадают с регистрами других стран (международным, Великобритании, Германии): преобладание женщин (79,3 против 61,1; 61,1; 49%), средний возраст пациентов (51,5 года против 51,7; 51,3; 53,2), средний возраст дебюта астмы (28,0 года против 27,9; 25,4; 32,4), индекс массы тела (27,8 кг/м<sup>2</sup> против 29,3; 30,9; 27,8) [14–16].

Мы разделили пациентов на 3 группы по предполагаемому механизму развития эозинофилии: фенотип аллергической астмы связан с Th2-ответом, неаллергическая эозинофильная астма опосредована ILC2, и смешанная астма, сочетающая Th2 и ILC2 пути. В нашем регистре преобладает неаллергическая эозинофильная астма (46,5%). По данным экспертов GINA<sup>2</sup>, эозинофильный фенотип составляет около 50% всех пациентов с ТБА. Но по

<sup>2</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_final\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf).

● **Рисунок 9.** Клинико-лабораторная характеристика фенотипов T2 тяжелой бронхиальной астмы

● **Figure 9.** Clinical and laboratory characteristics of T2 phenotypes of severe bronchial asthma



АР – аллергический ринит; ХРСсПН – хронический ринит с полипами носа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

мере снижения порогового уровня эозинофилов с 300 до 150 кл/мкл для определения эозинофильного варианта астмы доля этого фенотипа увеличилась до 80% и более по данным международного регистра ТБА (ISAR) [17], включая эозинофилию, обусловленную как ILC2, так и Th2.

Возраст дебюта астмы является важным признаком, определяющим фенотип. Но до сих пор точно не определен возраст раннего и позднего дебюта. В ISAR точкой раздела принят возраст 18 лет [17]. E.J. Vaan et al. предлагают разделять астму с началом в детском возрасте (до 18 лет), во взрослом возрасте (18–40 лет) и с поздним началом (после 40 лет) [18]. В работе группы авторов рассмотрены точки cut-off возраста дебюта астмы от 12 до 65 лет [19]. По нашим данным, точка раздела раннего и позднего дебюта – 20 лет. Закономерен ранний дебют аллергической астмы и поздний дебют неаллергической эозинофильной астмы. Смешанная астма в среднем начиналась в возрасте 29,5 года (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>: 14,50–42,75), и это может говорить о том, что механизм смешанной астмы не просто сочетание атопии с эозинофилией (если бы это было так, тогда она начиналась бы в детском возрасте). На данный момент мы не можем определенно ответить на вопрос о патогенезе смешанной астмы.

Выявление отягощенной наследственности по аллергии по представленным ранее вопросам (в большей степени по атопии, так как именно она носит генетическую предрасположенность) входит в сбор аллергоанамнеза и помогает в интерпретации природы заболевания. Мы старались дифференцировать аллергическую (атопическую) астму (I45.0) от неаллергической эозинофильной. Вопрос о наличии аллергических заболеваний в анамнезе не дает полного представления о наследуемом факторе, так как не всегда аллергический процесс носит характер атопии. К тому же пациенты не могут отличить истинные аллергические реакции от псевдоаллергии, а возникающие реакции на неспецифические раздражители (холодный воздух, пыль, резкие запахи и т. п.) часто называют аллергическими. Второй вопрос, о наличии БА в семье, также не помог в дифференциальной диагностике фенотипов: около половины пациентов каждого фенотипа имели родственников, страдающих астмой. Третий вопрос, о наличии атопии (АР и АтД) в семье, выявил значимое преобладание наследственного фактора атопии в группе аллергической астмы. И последний вопрос также помогает отнести астму

● **Таблица 6.** Структура выбора таргетного препарата первой линии у пациентов регистра с учетом фенотипирования, n (%)

● **Table 6.** Structure of the first-line targeted drug choice in patients of the registry, taking into account phenotyping, n (%)

Препарат	Фенотип ТБА			p
	Аллергическая	Неаллергическая	Смешанная	
Омализумаб	53 (76,8)	1 (1,1)	9 (24,3)	< 0,001*, p <sub>1-2</sub> < 0,001, p <sub>1-3</sub> < 0,001, p <sub>2-3</sub> < 0,001
Бенрализумаб	1 (1,4)	31 (33,7)	6 (16,2)	
Дупилумаб	15 (21,7)	29 (31,5)	18 (48,6)	
Меполизумаб	0 (0,0)	22 (23,9)	3 (8,1)	
Реслизумаб	0 (0,0)	9 (9,8)	1 (2,7)	

Примечание. ТБА – тяжелая бронхиальная астма; p<sub>1-2</sub> – уровень значимости при сравнении групп (1 – аллергической ТБА, 2 – неаллергической эозинофильной ТБА, 3 – смешанной ТБА).

\* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

к аллергической за счет сопутствующих atopических заболеваний (в отличие от второго вопроса, потому что неаллергическая астма также имеет генетические факторы риска). Кроме того, 4-й вопрос уточняет наличие именно atopической астмы, так как, ответив положительно на первый вопрос, пациент может иметь родственников с неаллергической астмой, с одной стороны, и atopию – с другой.

По сопутствующей назальной патологии данные разных исследователей расходятся. Так, например, встречаемость назальных полипов у пациентов с ТБА в Великобритании составила 14,2% [15], в Германии – 23,3% [16], 74,5% – в международном регистре ISAR [17]. AP сопутствует ТБА в 31,5–65,5% случаев [14, 16, 17, 20]. Но во всех работах отмечается ассоциация AP с atopическим фенотипом ТБА [21, 22], назальных полипов – с эозинофильным фенотипом ТБА [6, 14, 23]. По нашим результатам, также оказалась высокой встречаемость AP у пациентов с аллергическим компонентом (группы аллергической и смешанной астмы), ХРСсПН – у пациентов с неаллергической эозинофилией (группы 2 и 3). Более высокий балл в опроснике SNOT22 в группе смешанной астмы связан с сочетанием AP + ХРСсПН в этой группе пациентов.

Аллергообследование проводили стандартными методами: кожное тестирование с аллергенами и (или) определение sIgE к аллергенам в крови. Тем пациентам, которым по тем или иным причинам не провели аллергообследование, наличие или исключение аллергического компонента устанавливали с помощью аллерготеста Фадиатоп™. Обоснование применения этого метода приведено нами в ранее опубликованной работе [13] и запатентовано [24]. Данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают соответствие результатов аллерготеста Фадиатоп™ результатам стандартного аллергообследования (кожные пробы и (или) sIgE).

В группе пациентов с аллергической астмой закономерно 100% пациентов имели доказанную аллергию. Но мы также выявили 9 пациентов с доказанной аллергией в группе с неаллергической эозинофильной астмой. По данным исследовательской работы по ТБА (SARP), atopия подтверждена в 80% случаев БА с ранним началом, но и в кластере неатопической астмы с поздним началом 64% пациентов имели как минимум один положительный кожный тест [1]. А.Н. Mansur et al. при анализе английского регистра ТБА (UKSAR) указывают, что 100% пациентов в группе, получающей как анти-IgE-препарат, так и анти-IL5-препараты, имели положительные результаты кожного тестирования с аллергенами [15]. Поэтому мы подчеркиваем необходимость сопоставления результатов аллергодиагностики с клинической картиной и разграничения при фенотипировании латентной и клинически значимой сенсibilизации.

Дополнительными базисными препаратами пациентов регистра Свердловской области получали АЛП (56,9%) и длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХ) (35,9%). Теофиллины и макролиды не были назначены на длительный прием ни одному пациенту. В регистрах Великобритании и Кореи активно используются все дополнительные базисные препараты: ДДАХ (53,5; 38,4%), АЛП (48,9; 81,3%), теофиллины (27,2; 44,1%), макролиды

(9,3; 2,7%) [25, 26]. Разница в назначениях может быть объяснена включением в регистры пациентов с Т2-низкой астмой, особенностями фармакообеспечения в этих странах.

Постоянный прием СГКС зарегистрирован у 11,11% (n = 22) пациентов регистра. В разных странах ГКС-зависимость колеблется от 14 до 65% [25–31]. Для пациентов, принимающих СГКС на постоянной основе, характерно позднее начало астмы, более выраженное снижение функции дыхания, в том числе с фиксированной обструкцией, частые обострения, повышенная тревожность [26]. В нашем регистре значимо чаще принимали СГКС и имели ГКС-зависимость пациенты с неаллергической эозинофильной астмой, чем пациенты с аллергической, соответственно, также с более поздним дебютом астмы.

Фенотипирование ТБА является актуальной проблемой. На данный момент проведено достаточное количество кластерных анализов для описания фенотипов с использованием клинических, лабораторных, генетических маркеров [1–6]. R. Kaur et al. в обзорной работе отмечают, что наиболее важными признаками в кластерных анализах выступают возраст дебюта, функция внешнего дыхания, atopия, уровень эозинофилов в периферической крови; пол и статус курения являются менее значимыми [32]. В нашей поэтапной схеме фенотипирования мы предлагаем начинать с оценки аллергического статуса пациента в сочетании с возрастом дебюта, уровнем эозинофилов крови, наличия сопутствующей назальной патологии и гиперчувствительности к НПВП. В большинстве случаев это идентифицирует пациентов с аллергическим и неаллергическим эозинофильным фенотипом. При наличии у пациента признаков аллергического и неаллергического компонента определяется смешанный фенотип. Анализ эффективности таргетных препаратов, назначенных согласно определенным таким образом фенотипов, показал достаточно низкую долю отмены (17,2%) и смены (12,1%) биологических препаратов, причем неэффективность терапии была причиной отмены только в 10% случаев (5% – по ТБА, 5% – по назальной патологии) [33].

Ограничения исследования связаны с ретроспективной оценкой, использованием эвристического подхода к анализу данных. Аналитические методы (бинарная логистическая регрессия, кластерный анализ, дерево решений) оказались непригодны для подтверждения выделенных нами фенотипов из-за сложного механизма смешанного фенотипа астмы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование клинко-аллергологических особенностей Т2 БА у наших больных ТБА, получающих иммунобиологическую терапию, позволило определить информативные клинко-лабораторные признаки, характерные для аллергического, неаллергического (эозинофильного) и смешанного фенотипов ТБА. Фенотипирование ТБА, которое можно провести в реальной клинической практике, способно облегчить выбор генно-инженерных биологических препаратов для инициации таргетной терапии и минимизировать число ошибок. Пациенты регистра имеют 3 фенотипа Т2 БА. Для аллергического

фенотипа характерно наличие доказанной аллергии, сопутствующего АР, раннего дебюта (до 20 лет). Маркерами неаллергической эозинофильной астмы являются эозинофилия  $\geq 150$  кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующие ХРССПН и непереносимость НПВП, поздний дебют (после 30 лет). Для смешанной астмы определена комбинация признаков: наличие доказанной аллергии или латентной сенсibilизации в сочетании с высоким уровнем аллергостата

Фадиаотоп™, поздний дебют, эозинофилия  $\geq 300$  кл/мкл, ХРССПН, непереносимость НПВП. Предложенный алгоритм фенотипирования для реальной клинической практики способен облегчить выбор генно-инженерных биологических препаратов для инициации таргетной терапии. 

Поступила / Received 10.03.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2024  
Принята в печать / Accepted 27.03.2024

## Список литературы / References

- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896oc>.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218–224. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>.
- Lefaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, Peffer N, Rowe A, Baribaud F et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1797–1807. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.048>.
- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006;11(1):54–61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x>.
- Yan X, Chu JH, Gomez J, Koenigs M, Holm C, He X et al. Noninvasive analysis of the sputum transcriptome discriminates clinical phenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1116–1125. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1440OC>.
- Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2680–2688.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.059>.
- Rupani H, Murphy A, Bluer K, Renwick C, McQuitty P, Jackson DJ et al. Biologics in severe asthma: Which one, When and Where? *Clin Exp Allergy.* 2021;51(9):1225–1228. <https://doi.org/10.1111/cea.13989>.
- Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int.* 2023;72(1):11–23. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.008>.
- Ito A, Miyoshi S, Toyota H, Suzuki Y, Uehara Y, Hattori S et al. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes. *Alerugi.* 2022;71(3):210–220. (In Japan.) <https://doi.org/10.15036/alerugi.71.210>.
- Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma.* 2018;55(2):152–160. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>.
- Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ритм: клинические рекомендации.* М.; 2020. 70 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/261_1).
- 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>.
- Naumova V, Beltyukov E, Niespodziana K, Errhalt P, Valenta R, Karaulov A, Kiseleva D. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front Immunol.* 2022;13:941492. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941492>.
- Chen W, Sadatsafavi M, Tran TN, Murray RB, Wong CBN, Ali N et al. Characterization of Patients in the International Severe Asthma Registry with High Steroid Exposure Who Did or Did Not Initiate Biologic Therapy. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1491–1510. <https://doi.org/10.2147/JAA.S377174>.
- Mansur AH, Gonen S, Brown T, Burhan H, Chaudhuri R, Dodd JW et al. Biologic therapy practices in severe asthma; outcomes from the UK Severe Asthma Registry and survey of specialist opinion. *Clin Exp Allergy.* 2023;53(2):173–185. <https://doi.org/10.1111/cea.14222>.
- Korn S, Milger K, Skowasch D, Timmermann H, Taube C, Idzko M et al. The German severe asthma patient: Baseline characteristics of patients in the German Severe Asthma Registry, and relationship with exacerbations and control. *Respir Med.* 2022;195:106793. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106793>.
- Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest.* 2021;160(3):814–830. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.013>.
- Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(7):1825–1834.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.019>.
- Quirce S, Heffler E, Nenasheva N, Demoly P, Menzies-Gow A, Moreira-Jorge A et al. Revisiting Late-Onset Asthma: Clinical Characteristics and Association with Allergy. *J Asthma Allergy.* 2020;13:743–752. <https://doi.org/10.2147/JAA.S282205>.
- Principe S, Richards LB, Hashimoto S, Kroes JA, Van Bragt JJM, Vijverberg SJ et al. Characteristics of severe asthma patients on biologics: a real-life European registry study. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00586-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00586-2022>.
- Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355–360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>.
- Agache I, Akdis C,utel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012;67(7):835–846. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x>.
- Miljkovic D, Bassiouni A, Cooksley C, Ou J, Hauben E, Wormald PJ, Vreugde S. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2014;69(9):1154–1161. <https://doi.org/10.1111/all.12440>.
- Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ, Абдуллаев ВХ. *Способ диагностики аллергической тяжелой бронхиальной астмы. Патент RU 2786010 C1, 24.12.2022.* Режим доступа: [https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2786010&TypeFile=html](https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2786010&TypeFile=html).
- Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, Menzies-Gow A, Brown T, Gore R et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax.* 2021;76(3):220–227. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215168>.
- Lee JH, Kim HJ, Park CS, Park SY, Lee H et al. Clinical Characteristics and Disease Burden of Severe Asthma According to Oral Corticosteroid Dependence: Real-World Assessment from the Korean Severe Asthma Registry (KoSAR). *Allergy Asthma Immunol Res.* 2022;14(4):412–423. <https://doi.org/10.4168/air.2022.14.4.412>.
- Tran TN, King E, Sarkar R, Nan C, Rubino A, O'Leary C et al. Oral corticosteroid prescription patterns for asthma in France, Germany, Italy and the UK. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1902363. <https://doi.org/10.1183/13993003.02363-2019>.
- Tran TN, MacLachlan S, Hicks W, Liu J, Chung Y, Zangrilli J et al. Oral Corticosteroid Treatment Patterns of Patients in the United States with Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):338–346.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.019>.
- Taube C, Bramlage P, Hofer A, Anderson D. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00092-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00092-2019>.
- Graff S, Vanwynsberghe S, Brusselle G, Hanon S, Sohy C, Dupont LJ et al. Chronic oral corticosteroids use and persistent eosinophilia in severe asthmatics from the Belgian severe asthma registry. *Respir Res.* 2020;21(1):214. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01460-7>.
- 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>.
- Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
- Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ, Быкова ГА, Смоленская ОГ, Штанова АА, Степина ДА. Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: смена биологического препарата в реальной клинической практике – причины и следствие. *Российский аллергологический журнал.* 2024;20(4):439–454. <https://doi.org/10.36691/RIA15993>.
- Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ, Быкова ГА, Смоленская ОГ, Штанова АА, Степина ДА. Targeted Therapy for Severe Asthma: Switching Biological agents in Real Clinical Practice – Causes and Consequences. *Russian Journal of Allergy.* 2024;20(4):439–454. <https://doi.org/10.36691/RIA15993>.

**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

Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, Е.С. Клячина

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

Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Ekaterina S. Klyachina

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**, член-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**, акад. РАН, д.м.н., профессор, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.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

**Быкова Галина Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

**Клячина Екатерина Сергеевна**, ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>; katrina.s.sharm@gmail.com

**Information about the authors:**

**Veronika V. Naumova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <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, Ural 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, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

**Olga G. Smolenskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

**Galina A. Bykova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

**Ekaterina S. Klyachina**, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>; katrina.s.sharm@gmail.com

# Использование комбинации гипертонического раствора и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в виде раствора для ингаляций у пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей

С.Н. Авдеев<sup>✉</sup>, [serg\\_avdeev@list](mailto:serg_avdeev@list), С.Ю. Чикина, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, И.В. Лещенко, Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, А.А. Зайцев, З.М. Мержоева, И.В. Демко, Л.М. Куделя, М.Ф. Киняйкин, Р.Х. Зулкарнеев, Л.В. Шульженко, И.Н. Трофименко, И.В. Зайкова-Хелимская

Резолюция Совета экспертов  
17 ноября 2023 г.

## Резюме

Болезни органов дыхания (острый и хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазы, муковисцидоз (МВ), бронхиальная астма и др.) нередко сопровождаются нарушением отхождения мокроты. В связи с этим в лечении широко применяются мукоактивные препараты. Одним из доступных и эффективных средств, способствующих разжижению и выведению бронхиального секрета, является гипертонический раствор NaCl с добавлением высокомолекулярной гиалуроновой кислоты. Гипертонический раствор NaCl в концентрациях 3%, 6%, 7% оказывает многогранное действие на органы дыхания: стимулирует осмотический поток жидкости, разрывает полимерные связи в структуре мокроты, сокращает отек слизистой, стимулирует биение ресничек, уменьшает выраженность нейтрофильного воспаления. Важную роль в эффективности ингаляционной терапии комбинацией гипертонического раствора и гиалуроновой кислоты (ГК) играет размер молекул ГК. Высокомолекулярная гиалуроновая кислота, вводимая извне, ингибирует нейтрофильную эластазу и металлопротеиназу, потенцирует гидратацию бронхиального секрета и обладает противовоспалительными свойствами. Эффективность применения комбинации гипертонического раствора NaCl и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты продемонстрирована не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике у пациентов с муковисцидозом, бронхоэктазами и острым бронхитом. В 2023 г. обоснование применения гипертонического раствора нашло свое отражение в международном руководстве GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких). Поэтому в связи с высоким интересом к комбинации гипертонического раствора NaCl и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты важно расширять доказательную базу: инициировать российское многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности применения данной комбинации у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ на территории РФ. Это позволит рекомендовать включение комбинации гипертонического раствора и высокомолекулярного гиалуроната натрия в качестве мукоактивного препарата в российские клинические рекомендации по лечению хронического бронхита и ХОБЛ.

**Для цитирования:** Авдеев СН, Чикина СЮ, Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Лещенко ИВ, Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Зайцев АА, Мержоева ЗМ, Демко ИВ, Куделя ЛМ, Киняйкин МФ, Зулкарнеев РХ, Шульженко ЛВ, Трофименко ИН, Зайкова-Хелимская ИВ. Использование комбинации гипертонического раствора и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в виде раствора для ингаляций у пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2024;18(9):62–66. <https://doi.org/10.21518/ms2024-050>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Use of inhaled solution of hypertonic saline combined with high-molecular-weight hyaluronic acid in patients with lower respiratory tract diseases

Sergey N. Avdeev<sup>✉</sup>, [serg\\_avdeev@list](mailto:serg_avdeev@list), Svetlana Yu. Chikina, Elena I. Kondrateva, Stanislav A. Krasovskiy, Igor V. Leshchenko, Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov, Andrey A. Zaitsev, Zamira M. Merzhoeva, Irina V. Demko, Lyubov M. Kudelya, Mikhail F. Kinyaykin, Rustem H. Zulkarneev, Larisa V. Shulzhenko, Irina N. Trofimenko, Irina V. Zaikova-Khelimskaia

Resolution of the Council of Experts  
November 17, 2023

## Abstract

Respiratory diseases (acute and chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchiectasis, cystic fibrosis (CF), bronchial asthma, etc.) are often accompanied by impaired mucus clearance. In this regard, mucoactive drugs are most commonly used for the treatment. Hypertonic saline plus high-molecular-weight hyaluronic acid is one of the affordable and effective agents that can help with thinning and removal of bronchial secretions. The effect of 3%, 6%, 7% hypertonic saline on

the respiratory system is multifaceted: it stimulates the osmotic fluid flow, breaks bonds linking polymers in the sputum, reduces swelling in the mucous membranes, stimulates ciliary beat frequency, and reduces the neutrophilic inflammation severity. The molecular size of HA plays an important role in the effectiveness of inhalation therapy with hypertonic saline combined with hyaluronic acid (HA). External administration of high-molecular-weight hyaluronic acid inhibits neutrophil elastase and metalloproteinase, potentiates hydration of bronchial secretions and has anti-inflammatory properties. In addition to clinical studies, real-life clinical practice in patients with cystic fibrosis, bronchiectasis and acute bronchitis also demonstrated the effectiveness of hypertonic saline combined with high-molecular-weight hyaluronic acid. The rationale for the use of hypertonic saline was reflected in the international GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) guidelines in 2023. Therefore, due to high interest in the hypertonic saline combined with high-molecular-weight hyaluronic acid, it is important to expand the evidence base: to initiate a Russian multicenter study evaluating the effectiveness and safety of this combination in patients with chronic bronchitis and COPD in the Russian Federation. It will allow us to recommend hypertonic saline combined with high-molecular-weight hyaluronic acid to be included in the Russian clinical guidelines on treatment of chronic bronchitis and COPD as a mucoactive drug.

**For citation:** Avdeev SN, Chikina SYu, Kondrateva EI, Krasovskiy SA, Leshchenko IV, Ignatova GL, Antonov VN, Zaitsev AA, Merzhoeva ZM, Demko IV, Kudelya LM, Kinyaykin MF, Zulkarneev RH, Shulzhenko LV, Trofimenko IN, Zaikova-Khelimskaia IV. Use of inhaled solution of hypertonic saline combined with high-molecular-weight hyaluronic acid in patients with lower respiratory tract diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(9):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-050>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания входят в пятерку наиболее распространенных причин смертельных исходов во всем мире. Согласно данным ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает третье место среди ведущих причин смерти в мире, и в 2019 г. унесла жизни около 3,23 млн человек<sup>1</sup>.

Болезни органов дыхания существенно ухудшают качество жизни и прогноз заболевания и при прогрессировании становятся дополнительным бременем как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом [1].

Острый и хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазы, муковисцидоз, бронхиальная астма и другие заболевания легких нередко сопровождаются нарушением отхождения мокроты [2]. Это связано с увеличением количества и изменением состава трахеобронхиального секрета, нарушением механизмов его удаления. Надо отметить, что скопление бронхиального секрета не только влияет на дренажную функцию бронхов, но и снижает активность местных защитных механизмов.

В связи с этим в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей широко применяются мукоактивные препараты. Подавляющее большинство пациентов отмечают улучшение дыхания после удаления бронхиального секрета [3].

Одним из доступных и эффективных средств, способствующих разжижению и выведению из бронхов бронхиального секрета, является ингаляционный гипертонический раствор NaCl с добавлением высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

## ЭФФЕКТЫ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА

Гипертонический раствор NaCl при ингаляционном пути введения повышает количество воды в периплазматической жидкости, снижает вязкость муцинов за счет

гидратации, разрыва водородных связей и изменения ионного заряда; стимулирует частоту биения ресничек, тем самым улучшая мукоцилиарный клиренс [3]. Этот эффект гипертонического раствора NaCl – дозозависимый. В когортах больных муковисцидозом и немукковисцидозными бронхоэктазами было показано, что ингаляции 3%, 6% и 7%-ным растворами NaCl по сравнению с 0,9%-ным раствором NaCl достоверно улучшают легочную функцию и качество жизни пациентов, снижают частоту тяжелых обострений и помогают уменьшить бактериальную нагрузку в дыхательных путях при хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa*. В лабораторных исследованиях показано, что высокие – 7% и выше – концентрации NaCl замедляют частоту биения ресничек, однако клинический эффект этого феномена пока неясен.

Высокие концентрации гипертонического раствора NaCl у некоторых пациентов могут вызывать побочные эффекты (першение в горле, соленый привкус), частота которых значительно уменьшается при добавлении гиалуроновой кислоты [4–7].

## ЭФФЕКТЫ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Размер молекул гиалуроновой кислоты (ГК) определяет эффективность терапии. При заболеваниях легких эндогенная гиалуроновая кислота подвергается дегидратации под действием лизосомальных гиалуронидаз, активных форм кислорода и азота, а также медиаторов воспаления. Продукты дегидратации в виде низкомолекулярной ГК могут снижать барьерную функцию эндотелиальных клеток, стимулировать ангиогенез и вызывать воспаление. При этом высокомолекулярная гиалуроновая кислота, используемая в виде ингаляции, ингибирует нейтрофильную эластазу и металлопротеиназу, потенцирует гидратацию бронхиального секрета и обладает противовоспалительными свойствами. Также высокомолекулярная гиалуроновая кислота в ряде исследований продемонстрировала положительный

<sup>1</sup> World Health Organization. Режим доступа: <https://www.who.int/ru>.

эффект восстановления эндотелия поврежденных сосудов легких [8].

Интерес к использованию ингаляционного гипертонического раствора не ослабевает. Появляются все новые и новые исследования. Новое сравнительное зарубежное исследование, опубликованное в Cystic Fibrosis в мае 2023 г., показало, что 7%-ный гипертонический раствор более выражено уменьшает повреждения бронхиальной стенки у детей с муковисцидозом (3–6 лет) по сравнению с изотоническим раствором. Структурные изменения бронхиальной стенки до лечения и ее улучшение после терапии 7%-ным гипертоническим раствором подтверждены с помощью сверхточного оборудования LungQ™ [9].

### ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Прогресс в диагностике и лечении муковисцидоза приводит к увеличению продолжительности жизни при этом тяжелом моногенном заболевании. Результатом является постоянное увеличение числа взрослых пациентов и их доли в общем пульмонологическом пуле пациентов. Несмотря на успехи в увеличении продолжительности жизни, именно во взрослом возрасте муковисцидоз характеризуется максимальным нарастанием тяжести болезни, формированием полиорганности и дебютом осложнений. Особенно тревожно поражение легких, где прогрессирующие нарушения мукоцилиарного клиренса создают благоприятные условия для воспаления и персистенции инфекции и инициируют формирование замкнутого круга: «нарушения мукоцилиарного клиренса – инфекция – воспаление». В связи с этим применение мукоактивных препаратов продолжает быть чрезвычайно актуальным у взрослых больных муковисцидозом. Здесь существенную роль играет ингаляционное применение гипертонического раствора NaCl вместе с гиалуроновой кислотой, эффективность которого продемонстрирована не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике. Данная комбинация доказала, что при ее использовании у пациентов с муковисцидозом статистически значимо улучшаются различные спирометрические показатели (объем форсированного выдоха за 1 сек, форсированная жизненная емкость легких). Добавление высокомолекулярной гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору снижает тяжесть кашля, раздражение глотки и гортани, нивелирует соленый привкус во рту. Данные факторы помогают улучшить соблюдение терапии у пациентов и обеспечивают лучший эффект от терапии [10].

### ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЭКТАЗАМИ

Пациенты с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, как правило, также нуждаются в комплексном лечении: в мероприятиях, направленных на обеспечение

оптимального дренирования бронхиального дерева, противовоспалительной и антимикробной терапии; в некоторых случаях необходимо оперативное лечение, направленное на ликвидацию источника локальной инфекции. Совместное использование гипертонического раствора NaCl и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в виде ингаляции у пациентов с бронхоэктазами оказывает противовоспалительный эффект, а именно снижает уровни IL-8 в мокроте, уменьшает выраженность нейтрофильного воспаления в бронхах. Данные клинических исследований предполагают механизмы ингибирования захвата бактерий клетками-мишенями и уменьшение повреждения легких от основных возбудителей бактериальных инфекций при использовании высокомолекулярной гиалуроновой кислоты [11]. На конгрессе ERS 2023 были представлены данные о влиянии гипертонических средств на концентрацию твердого вещества (гноя) у пациентов с бронхоэктазами. Проведенное исследование показало, что комбинация гипертонического раствора (7%) и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (0,1%), применяемая ингаляционно, значительно уменьшает концентрацию твердого вещества в легких, а также более выражено изменяет цвет мокроты по сравнению с применением физиологического раствора для ингаляций (0,9%) [12].

### ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ

Отдельно необходимо подчеркнуть возможность использования при остром бронхите мукоактивных препаратов из группы мукокинетиков [13]. Эти лекарственные средства увеличивают преимущественно толщину золь-слоя слизи и способствуют эвакуации мокроты из бронхов. В частности, мукокинетиком прямого действия является гипертонический раствор хлорида натрия (3%, 6% или 7%), который способен увеличивать гидратацию жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, и, таким образом, улучшать удаление секрета из дыхательных путей. В рамках инициативной работы была изучена клиническая эффективность и безопасность применения 7%-ного гипертонического раствора и высокомолекулярного гиалуроната натрия (Ингасалин® форте 7%) у пациентов с острым бронхитом в сравнении со стандартной мукоактивной терапией (амброксол, бромгексин, ацетилцистеин). Использование через небулайзер 7%-ного гипертонического раствора и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (Ингасалин® форте 7%) обеспечивало более выраженный регресс кашля у пациентов с острым бронхитом в сравнении со стандартной мукоактивной терапией (амброксол, ацетилцистеин, бромгексин). Уже на четвертые сутки доля пациентов с выраженной динамикой регресса кашля составила 64%, в то время как в группе стандартной мукоактивной терапии – только 32%. Кроме того, Ингасалин форте 7% продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости в терапии пациентов с острым бронхитом [14].

## ВИДЫ ИНГАЛЯТОРОВ

Говоря об ингаляционном способе применения гипертонического раствора и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, хотелось бы отметить, с какими видами небулайзеров возможно использование данной комбинации. Мембранные (mesh) небулайзеры из-за своих особенностей могут не пропускать полимерные материалы (гиалуронат натрия). Компрессорные (струйные) небулайзеры способны регулировать размеры аэрозольных частиц и совместимы со всеми концентрациями гипертонического раствора (3%, 6%, 7%) и гиалуроната натрия, поэтому именно они и рекомендуются для использования данных комбинаций<sup>2</sup>.

## ВЫВОДЫ

В заключение отметим, что с каждым годом возрастает интерес к гипертоническому раствору в сочетании с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой, который показал высокую клиническую эффективность и безопасность при различных заболеваниях органов дыхания.

<sup>2</sup> Инструкция по применению медицинского изделия Ингасалин для медицинского применения. Режим доступа: <https://solopharm.com/storage/files/products/cRtUA1SWNBGRt794HD5kacamlFbv8t5NVGZxhkC.pdf>.

В настоящий момент гипертонический раствор с гиалуронатом натрия присутствует в международных и российских рекомендациях по лечению пациентов с муковисцидозом, бронхоэктазами, первичной цилиарной дискинезией [15–17]. Обоснование применения гипертонического раствора у пациентов с ХОБЛ нашло свое отражение в международном руководстве GOLD 2023 [18].

В связи с этим считаем целесообразным, наряду с широким использованием гипертонического раствора и высокомолекулярного гиалуроната натрия при муковисцидозе, бронхоэктазах, первичной цилиарной дискинезии, остром бронхите, сопровождающимся малопродуктивным/продуктивным кашлем без вирусиндуцированного бронхообструктивного синдрома в клинической практике, продолжать расширять доказательную базу: инициировать многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности применения данной комбинации у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ на территории РФ. Это позволит рекомендовать включение комбинации гипертонического раствора и высокомолекулярного гиалуроната натрия в качестве мукоактивного препарата в российские клинические рекомендации по лечению хронического бронхита и ХОБЛ.



## Список литературы / References

1. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
2. Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1941–1953. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813799>.
3. Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med*. 2006;19(1):100–109. <https://doi.org/10.1089/jam.2006.19.100>.
4. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, Bautovich G. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J*. 1996;9(4):725–732. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09040725>.
5. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229–240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA043900>.
6. Wark P, McDonald VM. Nebulized hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD001506. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>.
7. Michon AL, Jumas-Bilak E, Chiron R, Lamy B, Marchand H. Advances toward the elucidation of hypertonic saline effects on *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e90164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090164>.
8. Lamas A, Marshburn J, Stober VP, Donaldson SH, Garantziotis S. Effects of inhaled high-molecular weight hyaluronan in inflammatory airway disease. *Respir Res*. 2016;17(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0442-4>.
9. Chen Y, Lv Q, Andrinopoulou ER, Gallardo-Estrella L, Charbonnier JP, Caudri D et al. Automatic bronchus and artery analysis on chest computed tomography to evaluate the effect of inhaled hypertonic saline in children aged 3–6 years with cystic fibrosis in a randomized clinical trial. *J Cyst Fibros*. 2023;22(5):916–925. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.05.013>.
10. Ros M, Casciaro R, Lucca F, Troiani P, Saltoni E, Favilli F et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(2):133–137. <https://doi.org/10.1089/jamp.2012.1034>.
11. Reeves EP, Williamson M, O'Neill SJ, Grealley P, McElvaney NG. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1517–1523. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0072OC>.
12. Alcaraz-Serrano V, Sanz-Fraile H, Torres A, Herrero-Cortina B. Impact of hypertonic agents on the solid's concentration in patients with bronchiectasis. A post-hoc analysis. *Eur Respir J*. 2023;62(Suppl 67):PA2838; <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA2838>.
13. Зайцев АА, Оковитый СВ, Крюков ЕВ. *Кашель*. М.: Медиа-Сфера; 2015. 60 с.
14. Зайцев АА, Куликова НА, Филон ЕА, Будорагин ИЕ, Беднова ВЕ, Сардалова РЭ. Клиническая эффективность мукоактивной терапии 7%-м гипертоническим раствором у пациентов с острым бронхитом. *Медицинский совет*. 2022;16(23):136–141. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-136-141>.
15. Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Белевский АС, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. 64 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2).
16. Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018;28(2):147–168. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168>.
17. Кондратьева ЕИ, Авдеев СН, Мизерницкий ЮЛ, Поляков АВ, Чернуха МЮ, Кондратенко ОВ и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022;32(4):517–538. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538>.
18. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>.

## Совет экспертов:

**Авдеев Сергей Николаевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный пульмонолог Минздрава России, заведующий кафедрой пульмонологии, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины, 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](mailto:serg_avdeev@list.ru)

**Чикина Светлана Юрьевна**, к.м.н., ассистент 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/0000-0002-5536-9388>

**Кондратьева Елена Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru)

**Красовский Станислав Александрович**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; [sa\\_krasovsky@mail.ru](mailto:sa_krasovsky@mail.ru)

**Лещенко Игорь Викторович**, д.м.н., Заслуженный врач РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; главный научный сотрудник, Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50; научный руководитель клиники, ООО «Медицинское объединение «Новая больница»; 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>; [leshchenkoiv@yandex.ru](mailto:leshchenkoiv@yandex.ru)

**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. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; [igligh@mail.ru](mailto:igligh@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, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>

**Зайцев Андрей Алексеевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии Медицинского института непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; профессор кафедры госпитальной терапии №2, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; [a-zaicev@yandex.ru](mailto:a-zaicev@yandex.ru)

**Мержоева Замира Магомедовна**, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; доцент кафедры пульмонологии, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; [zamira.merzhoeva@bk.ru](mailto:zamira.merzhoeva@bk.ru)

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

**Куделя Любовь Михайловна**, д.м.н., профессор, внештатный специалист – пульмонолог Новосибирской области, руководитель областного пульмонологического центра, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; профессор кафедры внутренних болезней имени академика Л.Д. Сидоровой, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 54; <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>; [oxy80@mail.ru](mailto:oxy80@mail.ru)

**Киняйкин Михаил Федорович**, к.м.н., заведующий краевым пульмонологическим центром, Приморская краевая клиническая больница № 1; 690091, Россия, Владивосток, Алеутская ул., д. 5; <https://orcid.org/0000-0003-3934-0080>; [589014@bk.ru](mailto:589014@bk.ru)

**Зулкарнеев Рустэм Халитович**, д.м.н., главный пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9749-7070>; [zurustem@mail.ru](mailto:zurustem@mail.ru)

**Шульженко Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; заведующая пульмонологическим отделением, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского; 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>

**Трофименко Ирина Николаевна**, д.м.н., главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Иркутской области, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664079, Россия, Иркутск, д. 100; <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>; [tin11@mail.ru](mailto:tin11@mail.ru)

**Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0000-0002-7517-4027>; [irinavh@mail.ru](mailto:irinavh@mail.ru)

# Тройная фиксированная комбинация препарата в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

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

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

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

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

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

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких – одно из распространенных респираторных заболеваний, характеризующееся хроническим воспалением, повышенным сопротивлением дыхательных путей и обострениями. Лечение хронической обструктивной болезни легких направлено на уменьшение степени выраженности симптомов, предотвращение обострений и прогрессирования заболевания, что значительно влияет на самочувствие больных. Нерегулярный прием назначенных лекарственных препаратов, а также неправильная техника ингаляции влияют на самочувствие пациентов, ухудшают качество жизни, повышают риск неблагоприятного исхода. Возможности терапии за последние несколько лет безусловно расширились, прежде всего за счет появления новых комбинированных препаратов, содержащих в одном ингаляторе 2 или 3 компонента. Применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в одном устройстве доставки, способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность ошибок в технике ингаляции. Препараты с возможностью однократного использования в сутки улучшают приверженность пациента к терапии. В нашем клиническом случае у пациента с тяжелым течением ХОБЛ и эозинофилией >300 кл/мкл при назначении двойной фиксированной комбинации бронхолитиков в течение года отмечалось улучшение состояния, но сохранялся высокий уровень эозинофилов крови и частые обострения. Персонализированный подход к терапии ХОБЛ позволит добиться снижения числа обострений, замедлить падение функции легких, повысить качество жизни пациентов. Тройная комбинация обеспечивает эффективный и удобный вариант поддерживающего лечения ХОБЛ, прежде всего для тех, чье заболевание не контролируется двойной терапией ИГКС / ДДБА или ДДАХ / ДДБА.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, тройная фиксированная комбинация, будесонид, гликопирроний, формотерол

**Для цитирования:** Демко ИВ, Собко ЕА, Крапошина АЮ. Тройная фиксированная комбинация препарата в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2024;18(9):67–72. <https://doi.org/10.21518/ms2024-196>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Triple fixed drug combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

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

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

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

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

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the common respiratory diseases characterized by chronic inflammation, increased airway resistance and exacerbations. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease is aimed at reducing the severity of symptoms, preventing exacerbations and progression of the disease, which significantly affects the well-being of patients. Irregular administration of prescribed drugs, as well as incorrect inhalation technique affects the well-being of patients, worsens the quality of life, increases the risk of adverse outcome. Over the past few years, the possibilities of therapy have certainly expanded, primarily due to the emergence of new combination drugs containing 2 or 3 components in one inhaler. The use of a medicament containing all three components in a single delivery device contributes to improved adherence to treatment and reduces the possibility of errors in inhalation technique. Drugs with the possibility of single use per day improve the patient's adherence to therapy. In our clinical case, a patient with severe COPD and eosinophilia > 300 cells/ $\mu$ L with

the administration of a double fixed combination of bronchodilators during the year showed an improvement in the condition, but a high level of blood eosinophils and frequent exacerbations remained. A personalized approach to COPD therapy will reduce the number of exacerbations, slow down the decline in lung function, and improve the quality of life of patients. The triple combination provides an effective and convenient option for supportive treatment of COPD, primarily for those whose disease is not controlled by dual ICS/LABA or LABA/LABA therapy.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, triple fixed combination, budesonide, glycopyrronium, formoterol

**For citation:** Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AY. Triple fixed drug combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-196>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является распространенным заболеванием и занимает одно из лидирующих мест в структуре смертности от всех причин в мире и связана со значительным экономическим и социальным бременем<sup>1</sup> [1]. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 3 млн человек, а к 2030 г. этот показатель может увеличиться до 4,5 млн человек<sup>2</sup> [2, 3]. Частые обострения и коморбидные состояния являются проявлениями болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину. Эти проявления ассоциированы с низким качеством жизни больного с ХОБЛ, быстрым снижением функции легких, а также риском неблагоприятных исходов<sup>3</sup>.

Лечение ХОБЛ направлено на уменьшение степени выраженности симптомов, предотвращение обострений и прогрессирования заболевания, что значимо влияет на самочувствие больных [4]. Два типа ингаляционных бронходилататоров длительного действия играют важную роль в лечении ХОБЛ: мускариновые антагонисты и бета-2-агонисты длительного действия. В настоящее время в лечении ХОБЛ, помимо показателей спирометрии, учитываются такие факторы, как выраженность клинических проявлений заболевания, частота обострений, фенотипы заболевания и сопутствующая патология [5, 6].

Комбинированная терапия, включающая в себя ИГКС (ДДБА + ДДАХП + ИГКС), может быть назначена пациентам следующих категорий [7, 8]:

- в качестве стартовой терапии – больным с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелым обострением (госпитализациями), если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 300$  кл/мкл;
- пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 300$  кл/мкл;
- пациентам с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелым обострением на фоне лечения ДДАХП + ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 100$  кл/мкл;
- при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА).

<sup>1</sup> 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-report-2/>.

<sup>2</sup> World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/globalburdendisease/projections/en/>.

<sup>3</sup> Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report). Available at: <https://www.goldcopd.org>.

До недавнего времени в качестве трехкомпонентной терапии чаще применяли сочетание фиксированной комбинации ИГКС / ДДБА и ДДАХ или фиксированной комбинации бронхолитиков (ДДБА / ДДАХ) и отдельный ингалятор, содержащий ИГКС [9]. В реальной клинической практике приверженность пациентов к такому варианту лечения низкая и достигает 20–50% [10, 11]. Нерегулярный прием лекарственных препаратов, а также неправильная техника ингаляции влияет на самочувствие пациентов, ухудшает качество жизни, повышает риск госпитализации и летального исхода.

Применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в одном устройстве доставки, способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность ошибок в технике ингаляции. Препараты с возможностью однократного использования в сутки улучшают приверженность пациента к терапии [12]. Результаты систематических обзоров и/или метаанализов, сравнивающих эффективность ингаляционной тройной терапии ИГКС / ДДАХ / ДДБА по сравнению с ингаляционной двойной терапией ИГКС / ДДБА или ДДАХ / ДДБА для лечения ХОБЛ, показали, что ингаляционная тройная терапия ИГКС / ДДАХ / ДДБА обеспечивает наибольшую пользу в снижении риска обострений и улучшении функции легких [13–15].

В исследовании Informing the Pathway of COPD Treatment (ИМПАКТ) сравнивалась тройная терапия в одном ингаляторе (умеклидиний, вилантерол и флутиказона фуруат) с двумя двойными ингаляторами, ДДБА / ИГКС (вилантерол и флутиказона фуруат) и ДДАХ / ДДБА (умеклидиний и вилантерол) в течение 1 года. Тройная терапия приводила к уменьшению частоты обострений средней и тяжелой степени на 25% и снижению смертности от всех причин на 42% по сравнению с комбинацией ДДАХ + ДДБА [16].

В настоящее время для лечения ХОБЛ в Российской Федерации доступны 3 комбинированных ингаляционных препарата, в состав которых входят ИГКС / ДДБА / ДДАХ [6]:

- будесонид / гликопирроний / формотерол;
- беклометазона дипропионат / гликопирроний / формотерол;
- вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат.

По результатам клинических исследований KRONOS, ETHOS, ИМПАКТ, TRIBUTE о влиянии тройной терапии против комбинации ДДБА / ДДАХП на частоту ежегодных обострений ХОБЛ установлено, что все 3 комбинации

обладают преимуществом по сравнению с ДДБА / ДДАХП в отношении снижения частоты развития обострений ХОБЛ на 15–52% у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения [17–19]. При этом в клинических исследованиях KRONOS и ETHOS тройная комбинация будесонид / гликопирроний / формотерол продемонстрировала максимальное снижение числа обострений – 52 и 24% по сравнению с комбинацией ДДАХ + ДДБА [17, 20]. Ключевое значение в определении обоснованности использования тройной терапии у пациентов с ХОБЛ сыграло мультицентровое клиническое исследование 3-й фазы KRONOS. В исследование включались пациенты с ХОБЛ с выраженными симптомами, где САТ  $\geq 10$  баллов на протяжении не менее 6 нед. на фоне терапии ДДБА / ДДАХ.

По результатам данного исследования тройная терапия будесонидом / гликопирронием / формотеролом приводила к достоверному уменьшению одышки и улучшению функционального статуса пациентов согласно вопросу TDI по сравнению с комбинацией будесонид / формотерол в ДПИ, но различий по данному показателю с терапией гликопирронием / формотеролом и комбинацией будесонид / формотерол в ДАИ получено не было [18]. Кроме того, терапия будесонидом / гликопирронием / формотеролом в различных дозировках по будесониду продемонстрировала более значимый эффект на клиническое проявление ХОБЛ (одышку по шкале TDI) по сравнению с двойными комбинациями гликопирроний / формотерол и комбинацией будесонид / формотерол ( $p \leq 0,0005$ ) [18].

Более того, благоприятное воздействие будесонида / гликопиррония / формотерола наблюдалось в широком диапазоне исходных показателей количества эозинофилов, при этом пациенты испытывали более заметный эффект от лечения по мере увеличения количества эозинофилов<sup>4</sup> [18, 21].

Риск летального исхода от любых причин при использовании будесонида / гликопиррония / формотерола был на 49% ниже, чем в группе гликопиррония / формотерола (ОШ 0,54 95% ДИ (0,34–0,87)) и на 28% ниже, чем в группе будесонида / формотерола (ОШ 0,78 95% ДИ (0,47–1,3)) [22].

Будесонид / гликопирроний / формотерол не оказывали клинически значимого воздействия на сердечно-сосудистые параметры [13, 21], а частота пневмонии была аналогична таковой, о которой сообщалось при другой терапии, содержащей ИГКС, но выше, чем при терапии, не содержащей ИГКС [13, 21].

Рекомендуемая дозировка будесонида / гликопиррония / формотерола составляет 320 / 18 / 9,6 мкг 2 раза в день утром и вечером<sup>4,5</sup>. При каждом нажатии на ингалятор поступает 160 мкг будесонида, 9 мкг бромида гликопиррония (гликопирролат), что эквивалентно 7,2 мкг гликопиррония, и 5 мкг формотерола фумарата дигидрата (4,8 мкг формотерола фумарата). Кроме того, упрощенная схема с использованием одного ингалятора для проведения тройной терапии может повысить экономическую эффективность и снизить использование ресурсов

здоровоохранения [23]. Будесонид / гликопирроний / формотерол не показаны для купирования острого бронхоспазма или для лечения астмы<sup>5</sup>.

Таким образом, комбинация будесонид / гликопирроний / формотерол обеспечивает эффективный и удобный вариант поддерживающего лечения ХОБЛ, прежде всего для тех, чье заболевание не контролируется двойной терапией ИГКС / ДДБА или ДДАХ / ДДБА.

Приводим клиническое наблюдение пациента с тяжелой формой ХОБЛ, которому требовалось неоднократно пересматривать объем базисной терапии. В итоге оптимизация лечения была достигнута только после применения фиксированной тройной комбинации ингаляционных препаратов.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Я. 1956 г. р. работает в сфере производственного строительства. Курильщик со стажем 40 лет, выкуривающий 20 сигарет в день, индекс курильщика 40 пачка/лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Семейный анамнез по бронхиальной астме не отягощен. Страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД 160/90 мм рт. ст. С гипотензивной целью регулярно принимает лозартан 50 мг 1 раз в день, гидрохлортиазид 25 мг 1/2 таблетки утром.

В течение 15 лет жалуется на утренний кашель с отделением мокроты серого цвета. Постепенно присоединилась одышка при быстрой ходьбе, подъеме по лестнице. Ежегодно отмечает по 2 эпизода усиления одышки, учащение кашля, который сопровождается отделением увеличенного количества мокроты. Последние 3 года беспокоит прогрессирующая одышка, в связи с чем пациент обратился в поликлинику по месту жительства. После прохождения спирометрии и выявления обструктивных нарушений пациент был направлен в поликлинику Краевой клинической больницы (г. Красноярск) к пульмонологу для уточнения диагноза и назначения терапии.

В стационаре проведено общеклиническое, лабораторное, иммунологическое, инструментальное обследование.

При осмотре состояние пациента удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук легочный, коробочный оттенок над нижними отделами. В легких диффузно ослабленное дыхание, над нижними отделами сухие свистящие хрипы. Частота дыхания 20 в мин. Сатурация кислорода в покое 97%. Артериальное давление 150/90 мм рт. ст., ЧСС (частота сердечных сокращений) 92 уд/мин, ИМТ 27,1 кг/м<sup>2</sup>.

При заполнении опросника САТ-теста получено 12 баллов, по шкале mMRC – 2 балла. При проведении спирометрии выявлены следующие обструктивные нарушения: ФЖЕЛ 76–82%, ОФВ<sub>1</sub> 41–48%, отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,51, бронходилатационный тест отрицательный – прирост ОФВ<sub>1</sub> 8%. При проведении бодиплетизмографии выявлен обструктивный вариант нарушения механических свойств легких по обструктивному типу

<sup>4</sup> European Medicines Agency. TRIXEO AEROSPHERE™: assessment report. 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/>.

<sup>5</sup> AstraZeneca. BREZTRI AEROSPHERE™ (budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate) inhalation aerosol, for oral inhalation use. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/>.

с увеличением ОЕЛ (общей емкости легких) за счет умеренного снижения ЖЕЛ и значительного повышения ООЛ (остаточного объема легких). Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха – незначительно повышено.

По данным рентгенографии органов грудной клетки: бочкообразная форма грудной клетки, уплощение куполов диафрагмы, повышенная прозрачность легочных полей, обеднение легочного рисунка. При проведении ЭХО-КГ: аорта 3,6 см, левое предсердие 4,1 см, правое предсердие 3,2 × 4,5 см, конечно-систолический размер 3,2 см, конечно-диастолический размер 5,0 см, фракция выброса 67%, толщина передней стенки правого желудочка 0,4 см, правый желудочек 2,2 × 6,5 см, систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт. ст. Аорта не расширена. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального клапана 1+. Митральная недостаточность 1–2-й ст. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1-му типу. Систолическая функция левого желудочка в норме.

В общем анализе крови на момент обследования Нb 140 г/л, Eг 5,33 × 10<sup>12</sup>/л, Le 8,32 × 10<sup>9</sup>/л, Тг (тромбоциты) 239 × 10<sup>9</sup>/л, с/я нейтрофилы 63%, моноциты 10%, лимфоциты 22%, эозинофилы 4%. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 332 кл/мкл.

Учитывая полученные данные, пациенту выставлен диагноз: «ХОБЛ, тяжелое течение, GOLD III, преимущественно эмфизематозный фенотип, группа С (высокий риск, мало симптомов, САТ-тест 12 баллов, mMRC 2 балла). Дыхательная недостаточность 0 ст.». В качестве регулярной базисной терапии назначена фиксированная комбинация, включающая ДДАХ / ДДБА: тиотропия бромид / олодатерол 2,5 / 2,5 мкг Спиолто® Респимат® по 2 дозы 1 раз в сут.

На фоне регулярной двойной бронходилатационной терапии пациент отмечал улучшение состояния в виде повышения переносимости физических нагрузок, однако в течение года дважды проходил амбулаторное лечение по поводу обострения ХОБЛ и однократно была госпитализация по поводу тяжелого обострения заболевания с применением антибактериальных препаратов и СГКС внутривенно для купирования обострения.

В связи с неэффективностью назначенной терапии в течение года было принято решение о необходимости пересмотреть объем базисной терапии, для чего пациент был направлен на прием к пульмонологу в консультативную поликлинику Краевой клинической больницы. При осмотре в поликлинике состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы, перкуторный звук коробочный. В легких дыхание диффузно ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 20 в мин. Сатурация кислорода в покое 96%. Артериальное давление 140/86 мм рт. ст., ЧСС 82 уд/мин.

В поликлинике Краевой клинической больницы пациенту была проведена спирометрия. ФЖЕЛ 73–82%, ОФВ<sub>1</sub> 43–49%, отношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 0,46, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 6%. Таким образом, в течение года у пациента было зарегистрировано стойкое нарушение бронхиальной проходимости по классификации GOLD III. При оценке по опроснику

САТ-теста пациентом получено 10 баллов. В развернутом анализе крови Нb 158 г/л, Eг 4,56 × 10<sup>12</sup>/л, Le 7,6 × 10<sup>9</sup>/л, Тг 238 × 10<sup>9</sup>/л, с/я 62%, мон 8%, лим 22%, эоз 4%, СОЭ 9 мм/ч. При подсчете количества эозинофилов в 1 мкл получено 304 кл/мкл. Таким образом, у пациента отмечалось 3 обострения в течение года, одно из которых привело к госпитализации, а следовательно, являлось обострением тяжелой степени. В анализах крови имеется стойкое повышение уровня эозинофилов – выше 300 кл/мкл в течение года. Была пересмотрена базисная терапия. Согласно российским федеральным клиническим рекомендациям пациенту был назначен комбинированный препарат будесонид / гликопирроний / формотерол в виде тройной фиксированной комбинации Брезтри аэросфера в дозе 160 / 7,2 / 5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. Даны рекомендации по ежедневному приему препарата, а также назначена дата следующего осмотра через 6 мес. Во время очередной консультации пульмонолога через 6 мес. в условиях консультативной поликлиники пациент субъективно отметил улучшение состояния – повышение переносимости физических нагрузок, уменьшение одышки. За прошедшие 6 мес. на листке нетрудоспособности не пребывал. При проведении спирометрии ФЖЕЛ 75–83%, ОФВ<sub>1</sub> 46–50%, отношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 0,44, бронходилатационный тест отрицательный – прирост 5%. При оценке качества жизни с помощью опросника САТ-теста получено 8 баллов. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошел 420 м, сатурация на фоне нагрузки 96%. В развернутом анализе крови Нb 155 г/л, Eг 4,52 × 10<sup>12</sup>/л, Le 5,2 × 10<sup>9</sup>/л, Тг 238 × 10<sup>9</sup>/л, с/я 66%, мон 10%, лим 21%, эоз 3%, СОЭ 10 мм/ч. При подсчете уровня эозинофилов регистрировалось 156 кл/мкл. Пациенту было рекомендовано продолжить прием тройной фиксированной комбинации Брезтри аэросфера в прежнем режиме с оценкой эффективности через 6 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность фиксированной комбинации будесонид / гликопирроний / формотерол 160 / 7,2 / 5 мкг в качестве базисной терапии у пациента с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями и высоким уровнем эозинофилии в периферической крови. Фиксированная тройная комбинация препаратов для лечения ХОБЛ позволила не только добиться снижения количества обострений, но и уровня эозинофилии как маркера воспаления дыхательных путей. Также такой вариант терапии повысил приверженность пациента и способствовал регулярному приему препарата, что привело к улучшению качества жизни, что выразилось в снижении количества баллов по шкале САТ-теста. Значимых побочных эффектов, таких как развитие пневмонии, не зарегистрировано.

Персонализированный подход к терапии ХОБЛ позволяет добиться снижения числа обострений, замедлить падение функции легких, повысить качество жизни пациентов. 

Поступила / Received 22.02.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2024  
Принята в печать / Accepted 18.04.2024

## Список литературы / References

1. Визель АА, Визель ИЮ. Хроническая обструктивная болезнь легких – от истоков к современности (исторический обзор литературы). *Туберкулез и болезни лёгких*. 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>.
2. Козлов ЕВ. Тревожно-депрессивные расстройства при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;1:19–25. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhno-depressivnye-rasstroystva-pri-komorbidnosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-arterialnoy-gipertonii/viewer>.  
Kozlov EV. Anxiety and depressive disorders in comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Siberian Medical Review*. 2014;1:19–25. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhno-depressivnye-rasstroystva-pri-komorbidnosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-arterialnoy-gipertonii/viewer>.
3. 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>.  
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>.
4. Некрасов АА, Кузнецов АН, Мельниченко ОВ, Кабанова ТИ. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и определяющие его факторы. *Пульмонология*. 2011;5(5):48–52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-5-48-52>.  
Nekrasov AA, Kuznetsov AN, Melnichenko OV, Kabanova TI. Quality of life and its determinants in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pulmonologiya*. 2011;5(5):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-5-48-52>.
5. Авдеев СН, Трушенко НВ. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019;29(2):199–206. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>.  
Avdeev SN, Trushenko NV. Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):199–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>.
6. Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Нуралиева ГС, Авдеев СН. Клиническая эффективность тройной комбинации будесонида/гликопиррония бромид/формотерола в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2023;17(20):10–17. <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.  
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>.
7. Авдеев СН, Лещенко ИВ, Айсанов ЗР. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(5):587–594. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594>.  
Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR. New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2023;33(5):587–594. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594>.
8. Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Харитонов МА, Середа ВП, Минаков АА. Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика). *Медицинский совет*. 2021;16(1):174–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-174-184>.  
Salukhov VV, Kryukov EV, Kharitonov MA, Sereda VP, Minakov AA. Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice). *Meditsinskiy Sovet*. 2021;16(1):174–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-174-184>.
9. Micheletto C. Triple therapy in COPD. *Curr Respir Med Rev*. 2019;15(2):102–111. <https://doi.org/10.2174/1573398X15666190314151921>.
10. Humenberger M, Horner A, Labek A, Kaiser B, Frechinger R, Brock C et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0724-3>.
11. George M. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem. *Respir Care*. 2018;63(6):818–831. <https://doi.org/10.4187/respcare.05905>.
12. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011;105(3):435–441. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.09.006>.
13. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, Cazzola M, Rogliani P. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev Respir Med*. 2020;15(1):143–152. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1816830>.
14. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD. *Chest*. 2019;155(4):758–770. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.12.016>.
15. Zhu Y, Zhang T, Li H, Yang Y, Chen Q, Kong L, Tai B. Discovering the relative efficacy of inhaled medications for chronic obstructive pulmonary disease: multiple treatment comparisons. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(4):1532–1546. <https://doi.org/10.1159/000470818>.
16. Suissa S. Triple therapy in COPD: understanding the data. *ERJ Open Research*. 2023;9:00615–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00615-2022>.
17. 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>.
18. 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).
19. 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).
20. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová J, Montagna I, Francisco C et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963–973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X).
21. 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>.
22. 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>.
23. Zhang S, King D, Rosen VM, Ismaila AS. Impact of single combination inhaler versus multiple inhalers to deliver the same medications for patients with asthma or COPD: a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:417–438. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234823>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – И.В. Демко

Написание текста – А.Ю. Крапошина, Е.А. Собко

Обзор литературы – А.Ю. Крапошина

Редактирование – Е.А. Собко

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Демко

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Irina V. Demko

Text development – Angelina Yu. Kraposhina, Elena A. Sobko

Literature review – Angelina Yu. Kraposhina

Editing – Elena A. Sobko

Approval of the final version of the article – Irina V. Demko

**Информация об авторах:**

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

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

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

**Information about the authors:**

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

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

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

# Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4Ra-терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой

В.В. Наумова<sup>✉</sup>, nika.naumova@gmail.com, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Г.А. Быкова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева

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

## Резюме

**Введение.** В научных базах данных встречается недостаточное количество прямых сравнительных исследований генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА).

**Цель.** Сравнить эффективность омализумаба и дупилумаба у пациентов с аллергической и смешанной ТБА в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** В прямое сравнительное исследование вошли больные ТБА с аллергическим компонентом из регионального регистра Свердловской области. Проанализированы данные пациентов с аллергической (n = 68) и смешанной (n = 27) ТБА, получавших омализумаб (n = 62) и дупилумаб (n = 33). Определялась эффективность терапии в течение 12 мес. в общей группе 1, группе аллергической астмы 2 и группе смешанной астмы 3 по показателям: контроль ТБА по АСТ-опроснику (Asthma Control Test), доля пациентов с неконтролируемой астмой, потребность в системных глюкокортикостероидах (СГКС) и быстродействующих бронхолитиках (БДБЛ), объем базисной терапии, количество обострений, вызовов СМП (скорой медицинской помощи) и госпитализаций, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), оценка качества жизни по опросникам AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) и SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test). Контрольные оценочные визиты проводились до начала терапии, через 4 и 12 мес. приема ГИБП.

**Результаты.** В целом за 12 мес. целевой терапии у пациентов, получавших омализумаб, статистически значимая положительная динамика наблюдалась по 12 оцениваемым показателям из 13; у пациентов, получавших дупилумаб, – по 9 показателям. При анализе таких показателей, как АСТ, прием СГКС, обострения БА (бронхиальной астмы), ОФВ<sub>1</sub>, выявлена статистически значимая положительная динамика по всем 4 показателям у пациентов, получавших омализумаб в группе 2, и у пациентов, получавших дупилумаб в группе 3.

**Выводы.** Пациенты с аллергическим компонентом ТБА одинаково хорошо отвечают на терапию омализумабом и дупилумабом. При этом выявлена тенденция к преимущественной эффективности целевой терапии омализумабом у пациентов с аллергической астмой, дупилумабом – у пациентов со смешанным фенотипом заболевания.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, целевая терапия, генно-инженерные биологические препараты, омализумаб, дупилумаб

**Источник финансирования:** авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении данной работы.

**Для цитирования:** Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Быкова ГА, Трошина ВИ, Минеева АН. Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4Ra-терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2024;18(9):74–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-195>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4Ra therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma

Veronika V. Naumova<sup>✉</sup>, nika.naumova@gmail.com, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Galina A. Bykova, Viktoriia I. Troshina, Alyona N. Mineeva

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

## Abstract

**Introduction.** There is insufficiency of direct comparative studies of genetically engineered biological drugs (GEBD) for severe bronchial asthma (SA) treatment in scientific databases.

**Aim.** To compare omalizumab and dupilumab effectiveness in patients with allergic and mixed SA in real clinical practice.

**Materials and methods.** The direct comparative study included SA patients with an allergic component from regional registry of Sverdlovsk region. The data of patients with allergic (n = 68) and mixed (n = 27) SA treated with omalizumab (n = 62) and dupilumab (n = 33) were analyzed. Therapy effectiveness was determined for 12 months in general group No. 1, allergic asthma group No. 2 and mixed asthma group No. 3 according to the following indicators: asthma control level (ACT), proportion of patients with uncontrolled asthma, need for systemic glucocorticosteroids (SGCS) and short-acting beta agonists (SABA),

basic therapy volume, asthma exacerbations number, emergency calls and hospitalizations, forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), assessment of life quality (AQLQ and SNOT-22). Control evaluation visits were conducted before therapy start, after 4 and 12 months of biologics taking.

**Results.** In general, during the 12 months of targeted therapy in patients receiving omalizumab statistically significant positive dynamics was observed in 12 of the 13 evaluated indicators; in patients receiving dupilumab – in 9 indicators. When analyzing such indicators as, ACT, taking SGCS, exacerbations of SA, FEV<sub>1</sub>, statistically significant positive dynamics was revealed for all 4 indicators in patients receiving omalizumab in group No. 2 and in patients receiving dupilumab in group No. 3.

**Conclusions.** Patients with allergic component of SA respond equally well to therapy with omalizumab and dupilumab. At the same time, a tendency towards the advantage of omalizumab in patients with allergic asthma, and dupilumab in patients with a mixed phenotype of the disease was revealed.

**Keywords:** severe bronchial asthma, targeted therapy, genetically engineered biological drugs, omalizumab, dupilumab

**Funding:** this publication was not supported by any external sources of funding.

**For citation:** Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Bykova GA, Troshina VI, Mineeva AN. Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4R $\alpha$  therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):74–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-195>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Таргетная терапия широко используется в рутинной клинической практике. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) используются уже на протяжении 20 лет. Данные рандомизированных клинических исследований [1–7] и исследований в реальной клинической практике [8–16] свидетельствуют об эффективности и безопасности каждого отдельно взятого препарата. Проведенные не прямые сравнения препаратов выявляют отсутствие различий или преимущества того или иного ГИБП по отдельным показателям [17–23]. На результаты не прямых сравнительных исследований могли повлиять отличия в критериях включения и невключения пациентов, дизайнах исследований. Отдельной проблемой представляется выбор таргетного препарата, т. к. многие исследователи отмечают, что существует пул пациентов, которым можно назначить препараты разных классов моноклональных антител [24–26]. Таким образом, остается актуальной тема фенотипирования ТБА. В научных базах данных представлено не так много прямых сравнительных исследований, результаты которых неоднозначны, в т. ч. из-за сравнения препаратов, действующих на разные механизмы Т2-воспаления, у пациентов с разными фенотипами [27, 28]. Поэтому мы провели прямое сравнительное исследование двух таргетных препаратов, действующих в рамках одного звена Т2-воспаления, в четко определенных фенотипических группах.

**Цель** исследования – сравнить эффективность омализумаба и дупилумаба у пациентов с аллергической и смешанной ТБА в реальной клинической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено прямое сравнительное ретроспективное открытое нерандомизированное исследование на базе территориального регистра взрослых пациентов с ТБА Свердловской области.

В исследование включались пациенты регистра с аллергической и смешанной ТБА, получавшие омализумаб или дупилумаб, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были неаллергический эозинофильный фенотип ТБА, терапия анти-IL5-препаратами, возраст младше 18 лет, ожидаемая продолжительность терапии менее 12 мес., тяжелые сопутствующие заболевания (нестабильная стенокардия, ХСН III и IV функционального класса, хроническая болезнь почек С4 и С5 стадий, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез).

Аллергический фенотип ТБА определялся при доказанной аллергии и положительном результате аллерготеста «Фадиатоп™» (при результате  $\geq 1,53$  вероятность аллергического фенотипа увеличивается). Дополнительными критериями значимого аллергического компонента считались: наличие аллергического ринита, возраст дебюта астмы до 20 лет, отягощенная наследственность по атопии, невысокая эозинофилия (до 450 кл/мкл по данным нашего регистра), отсутствие ХРСсПН (хронического риносинусита с полипами носа) и непереносимости НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов). Характерными признаками неаллергической эозинофильной астмы определены: эозинофилия  $\geq 150$  кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующие ХРСсПН и непереносимость НПВП, поздний дебют (после 30 лет). Смешанная ТБА определялась при комбинации как минимум двух аллергических и неаллергических признаков: наличие доказанной аллергии или латентной сенсibilизации в сочетании с высоким уровнем аллерготеста «Фадиатоп™», поздний дебют, эозинофилия  $\geq 300$  кл/мкл, ХРСсПН, непереносимость НПВП.

Общий IgE определялся иммунохемилюминесцентным методом. Тест «Фадиатоп™» (Phadiatop ImmunoCAP) выявляет суммарные специфические IgE к наиболее распространенным ингаляционным аллергенам (пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, клещам домашней пыли, плесневым грибкам, эпидермальным аллергенам животных) методом иммунофлюоресценции на твердой фазе.

Омализумаб назначался подкожно в расчете по массе тела и исходному уровню общего IgE 1 раз в 2 или 4 нед. Начальная доза дупилумаба составляла 600 мг подкожно, далее по 300 мг каждые 2 нед.

Проведение исследования и форма информированного согласия для пациента прошли этическую экспертизу в Локальном этическом комитете ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол №8 от 25.10.2019 г.). Набор пациентов в регистр проходил с 2016 г., поэтому часть пациентов включалась в исследование ретроспективно. Набор пациентов в данное исследование завершился в январе 2023 г.

Прямое сравнение эффективности препаратов проводилось в трех группах пациентов: в общей группе больных ТБА с аллергическим компонентом (J45.0 и J45.8 – группа 1), в группе пациентов с аллергической ТБА (группа 2) и в группе пациентов со смешанной ТБА (группа 3). В каждой группе выделены подгруппы пациентов, получавших омализумаб и дупилумаб. Проводилась как оценка эффективности каждого препарата (анализ «до – после»), так и сравнение эффективности двух препаратов между собой по таким показателям, как уровень контроля ТБА по АСТ-опроснику (Asthma Control Test), доля пациентов с неконтролируемой астмой, потребность в системных глюкокортикостероидах (СГКС) и быстродействующих бронхолитиках (БДБЛ), объем базисной терапии (дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), прием антилейкотриеновых препаратов (АЛП) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), количество обострений, вызовов СМП (скорой медицинской помощи) и госпитализаций из-за обострений астмы, функция внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>)), оценка качества жизни по опроснику AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)). Оценивалось влияние препаратов на назальные симптомы (опросник SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test)). По итогу проведено сравнение групп и подгрупп в каждой группе по количеству показателей эффективности терапии, достигших в своей положительной динамике порога статистической значимости. Контрольные оценочные визиты проводились до начала терапии, через 4 и 12 мес. приема ГИБП.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

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

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

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

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча.

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

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

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

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

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

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

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На январь 2024 г. в регистре состояло 68 пациентов с аллергической ТБА (J45.0) и 27 пациентов со смешанной ТБА (J45.8). В группе 1 62 пациента получали омализумаб, 33 пациента – дупилумаб (табл. 1). В группе аллергической астмы большинство пациентов (77,94%,  $n = 53$ ) получали омализумаб, в группе смешанной астмы – дупилумаб (66,67%,  $n = 18$ ). В группе смешанной астмы дебют заболевания состоялся значительно позднее, чем у пациентов с аллергической астмой: различия зафиксированы как в целом между группами 2 и 3 ( $p < 0,001$ ), так и в подгруппах у пациентов, получавших омализумаб ( $p = 0,027$ ) и дупилумаб ( $p = 0,002$ ). Различий в частоте сопутствующего АР не было между группами 2 и 3 ( $p = 0,218$ ), а также между пациентами, получавшими омализумаб в группах 2 и 3 ( $p = 0,149$ ) и дупилумаб в группах 2 и 3 ( $p = 1,000$ ). ХРСсПН встречался у 70,4% ( $n = 19$ ) пациентов со смешанной астмой и у 11,8% ( $n = 8$ ) пациентов с аллергической астмой ( $p < 0,001$ ).

- **Таблица 1.** Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с аллергическим компонентом, получающих омализумаб и дупилумаб
- **Table 1.** Characteristics of patients with severe bronchial asthma with an allergic component receiving omalizumab and dupilumab

Показатели	Группа 1 (J45,0 + J45,8) n = 95			Группа 2 (J45,0) n = 68			Группа 3 (J45,8) n = 27		
	Омализумаб n = 62	Дупилумаб n = 33	p	Омализумаб n = 53	Дупилумаб n = 15	p	Омализумаб n = 9	Дупилумаб n = 18	p
Женщины, n (%)	50 (80,6)	19 (57,6)	0,016*	42 (79,2)	6 (40,0)	0,003*	8 (88,9)	13 (72,2)	0,628
Мужчины, n (%)	12 (19,4)	14 (42,4)		11 (20,8)	9 (60,0)		1 (11,1)	5 (27,8)	
Средний возраст, лет, M ± SD (95% ДИ)	43,77 ± 12,79 (40,53–47,02)	46,94 ± 16,26 (41,18–52,70)	0,300	43,49 ± 12,92 (39,93–47,05)	38,20 ± 15,22 (29,77–46,63)	0,183	45,44 ± 12,58 (35,77–55,11)	54,22 ± 13,53 (47,49–60,95)	0,117
Средний возраст дебюта БА, лет, Me (Q1-Q3)	10,00 (3,00–20,00)	20,00 (5,00–35,00)	0,145	7,00 (3,00–18,00)	5,00 (1,50–20,00)	0,475	28,00 (16,00–41,00)	30,00 (11,50–40,75)	0,738
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD (95% ДИ), Me (Q1-Q3)	27,50 ± 7,66 (25,47–29,53)	25,65 ± 4,30 (24,08–27,23)	0,151	26,16 (22,05–32,55)	26,00 (22,40–30,55)	0,699	24,84 (23,66–31,99)	24,22 (22,86–26,04)	0,236
Наличие АР, n (%)	57 (91,9)	30 (90,9)	1,000	50 (94,3)	14 (93,3)	1,000	7 (77,8)	16 (88,9)	0,582
Наличие ХРСсПН, n (%)	15 (24,2)	12 (36,4)	0,210	7 (13,2)	1 (6,7)	0,674	8 (88,9)	11 (61,1)	0,201
Наличие ХРСбПН, n (%)	2 (3,2)	3 (9,1)	0,338	2 (3,8)	2 (13,3)	0,209	0 (0,0)	1 (5,6)	1,000
Наличие атопического дерматита, n (%)	12 (19,4)	13 (39,4)	0,035*	12 (22,6)	9 (60,0)	0,006*	0 (0,0)	4 (22,2)	0,268
Наличие гиперчувствительности к НПВП, n (%)	6 (9,7)	6 (18,2)	0,331	2 (3,8)	0 (0,0)	1,000	4 (44,4)	6 (33,3)	0,683
Общий IgE, МЕ/л, Me (Q1-Q3)	202,43 (115,10–400,00)	550,00 (198,65–1215,00)	<0,001*	230,90 (116,50–452,50)	1005,00 (405,75–1985,03)	<0,001*	126,00 (115,10–202,43)	288,10 (117,75–971,00)	0,105
«Фадиа топ», РАУ/л, Me (Q1-Q3)	4,60 (2,05–10,30)	7,49 (2,39–24,88)	0,236	4,53 (2,12–11,12)	25,00 (4,12–47,80)	0,069	4,66 (0,74–7,58)	7,10 (1,72–10,30)	0,647
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Me (Q1-Q3)	356,00 (185,00–526,00)	338,00 (257,00–495,00)	0,986	314,00 (171,00–489,50)	301,00 (200,00–338,00)	0,558	822,00 (520,00–970,00)	434,00 (296,00–607,50)	0,019*
ОФВ <sub>1</sub> , %, M ± SD (95% ДИ)	61,91 ± 23,23 (55,80–68,02)	64,23 ± 23,27 (55,84–72,62)	0,651	62,34 ± 22,50 (55,88–68,80)	67,71 ± 20,61 (55,82–79,61)	0,426	59,59 ± 28,32 (37,82–81,36)	61,53 ± 25,40 (48,90–74,16)	0,858

Примечание. ДИ – доверительный интервал, 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, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, J45.0 – аллергическая астма, J45.1 – неаллергическая эозинофильная астма, J45.8 – смешанная астма.

\* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Пациентам с сопутствующим атопическим дерматитом (АтД) значимо чаще назначали дупилумаб (p = 0,035) (табл. 1). Гиперчувствительность к НПВП наблюдалась у 37,0% (n = 10) пациентов со смешанной ТБА и у 2,9% (n = 2) пациентов с аллергической ТБА (p < 0,001). Во всех трех группах у пациентов, получавших дупилумаб, уровень общего IgE был выше, чем у пациентов, получавших омализумаб (p < 0,001, p < 0,001, p = 0,105 для групп 1, 2 и 3 соответственно). Группы 2 и 3 по уровню общего IgE не отличались друг от друга (p = 0,501). Уровень специфических IgE, определяемых методом «Фадиа топ», не отличался внутри каждой из групп между пациентами, получавшими омализумаб и дупилумаб (p = 0,236, p = 0,069,

p = 0,647 соответственно). Но у пациентов с аллергической астмой исходное среднее значение «Фадиа топ-теста» (17,67 ± 24,27 95% ДИ 10,84–24,49) было выше, чем в группе смешанной астмы (7,88 ± 11,24 95% ДИ 3,34–12,42) (p = 0,018). Уровень эозинофилов периферической крови преобладал в группе 3 (500,00 кл/мкл (Q1-Q3: 354,00–770,50)) по сравнению с группой 2 (310,00 кл/мкл (Q1-Q3: 177,00–438,00)) (p < 0,001). По ОФВ<sub>1</sub> значимых различий ни в группах по фенотипам, ни в подгруппах по препаратам не зафиксировано.

В течение 12 мес. таргетной терапии у пациентов всех трех групп значимо увеличился средний балл АСТ-теста. Но только у пациентов группы 3, получавших дупилумаб,

баллы АСТ-теста соответствовали частично контролируемой астме. Значимой разницы между подгруппами препаратов ни в одной группе не зарегистрировано (рис. 1).

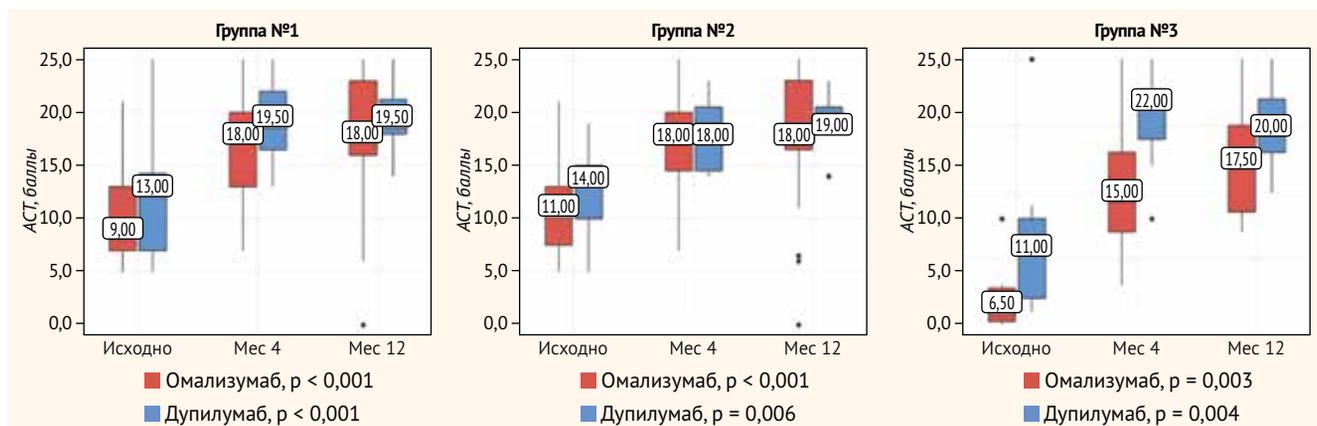
Статистически значимое уменьшение доли неконтролируемой ТБА в группе 1 и 2 наблюдалось у пациентов, получавших и омализумаб, и дупилумаб. В группе 2 17,1% пациентов через 12 мес. терапии достигли контроля над ТБА. В группе 3 динамика по снижению доли пациентов с неконтролируемыми симптомами БА была в обеих группах, но значимые изменения зафиксированы только у пациентов, получавших дупилумаб ( $p = 0,023$ ) (рис. 2). Статистически значимой разницы между препаратами ни в одной группе, ни в одной контрольной точке не было.

Исходно в группе 1 59,5% ( $n = 25$ ) пациентов подгруппы омализумаба получали СГКС курсами при обострениях ( $n = 21$ ) или на постоянной основе ( $n = 4$ ), в подгруппе дупилумаба 52,9% ( $n = 9$ ) принимали СГКС только курсами при обострениях. Разницы между подгруппами

исходно не выявлено ( $p = 0,414$ ). В группах 2 и 3 исходно также было незначимое преобладание потребности в СГКС в подгруппах пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с получавшими дупилумаб ( $p = 0,618$  и  $p = 0,411$  соответственно для групп 2 и 3) (рис. 3). Через 12 мес. терапии в группе 1 в подгруппе омализумаба доля пациентов, требовавших назначения СГКС, снизилась до 16,7% ( $p < 0,001$ ); все пациенты подгруппы дупилумаба не имели потребности в СГКС ( $p < 0,001$ ). Разницы между подгруппами омализумаба и дупилумаба не было ни на 4-м мес., ни на 12-м мес. ( $p = 0,725$ ,  $p = 0,096$  соответственно). В группе аллергической астмы наблюдалась похожая динамика, но статистически значимое снижение потребности в СГКС зарегистрировано только в подгруппе омализумаба. В подгруппе дупилумаба группы 2, несмотря на 100% отказ от СГКС к 12-му мес. терапии, значимость изменений не зафиксирована ( $p = 0,174$ ), что, вероятно, связано с небольшим числом пациентов в подгруппе.

● **Рисунок 1.** Сравнение динамики баллов в АСТ-тесте у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

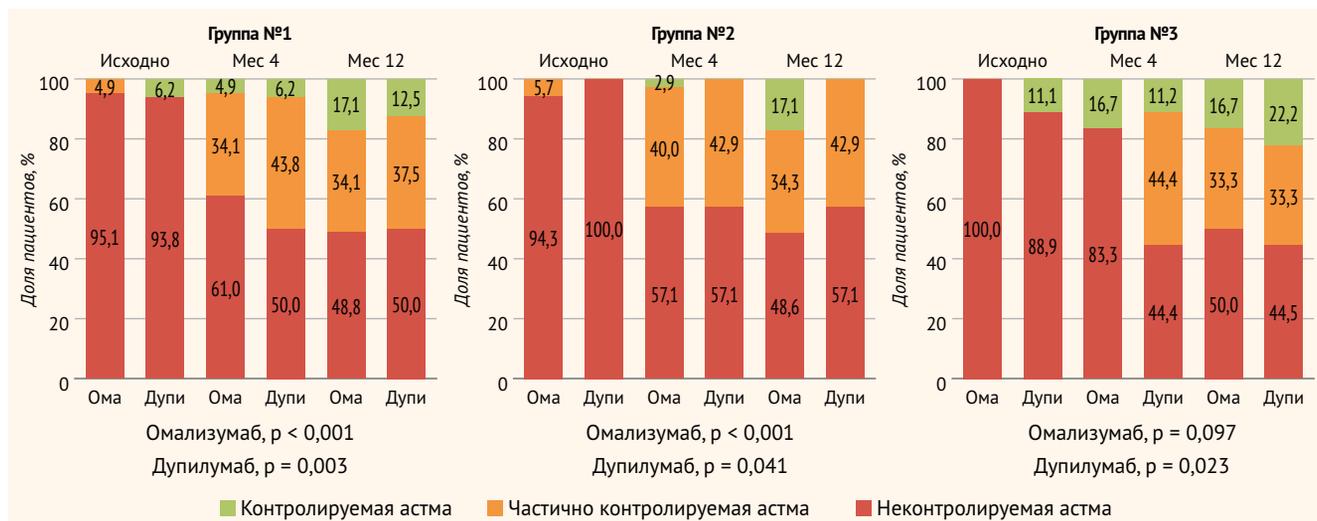
● **Figure 1.** Comparison of ACT test scores dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 received omalizumab and dupilumab for 12 months



АСТ – тест по контролю над астмой, Мес – месяц

● **Рисунок 2.** Сравнение динамики уровня контроля у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 2.** Comparison of the control level dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 received omalizumab and dupilumab for 12 months



Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба, Мес – месяц

В группе смешанной астмы все пациенты к 4-му мес. смогли отказаться от приема СГКС и потребности не было до конца первого года терапии (для подгруппы омализумаба  $p = 0,018$ , для подгруппы дупилумаба  $p = 0,002$ ) (рис. 3).

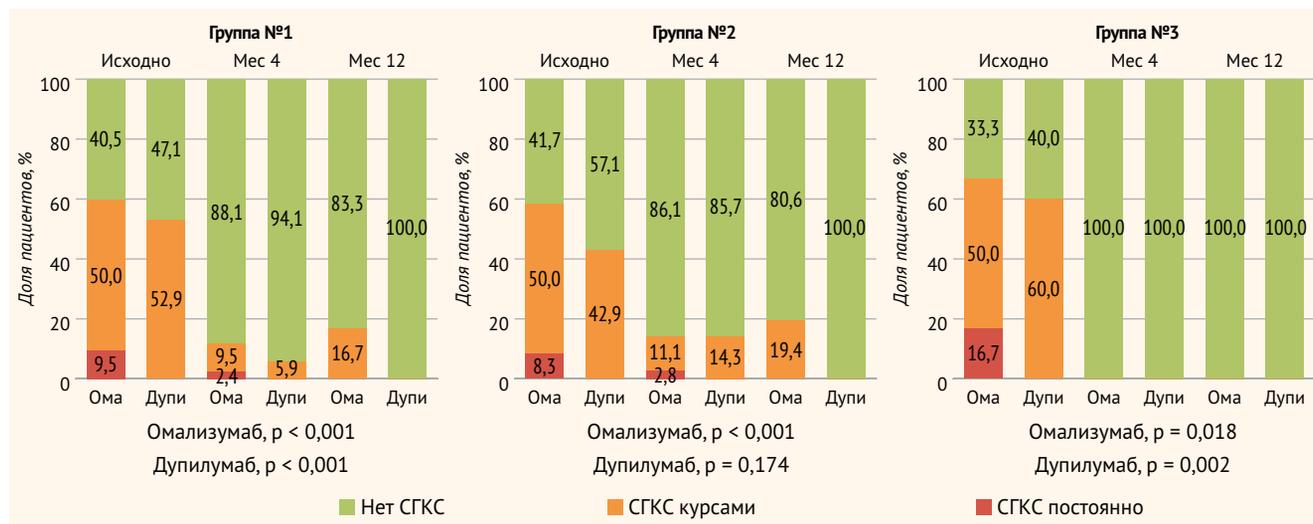
Исходно во всех трех группах в подгруппах омализумаба пациенты чаще пользовались БДБЛ, чем пациенты в подгруппах дупилумаба (для групп 1, 2, 3  $p=0,015$ ,  $p = 0,032$ ,  $p = 0,110$  соответственно). К 12-му мес. терапии значимое снижение потребности в БДБЛ наблюдалось во всех группах у пациентов, получавших омализумаб ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,023$ ). У пациентов, получавших дупилумаб, также было снижение потребности в БДБЛ, но значимо в группах 1 и 3 ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,161$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 4).

На фоне таргетной терапии наблюдалось снижение объема базисной терапии. В группах 1 и 2 по 4 пациента подгрупп омализумаба смогли перейти с высоких доз ИГКС на средние за 12 мес. терапии и 4 пациента – со средних на низкие дозы ИГКС

( $p = 0,013$  и  $p = 0,012$  соответственно для групп 1 и 2). В подгруппе дупилумаба также была тенденция к снижению дозы ИГКС, но без статистической значимости ( $p = 0,097$  и  $p = 0,135$  соответственно для групп 1 и 2) (рис. 5). В группе 3 снижения доз ИГКС практически не было ни в подгруппе омализумаба, ни в подгруппе дупилумаба ( $p = 0,368$  и  $p = 0,223$  соответственно). Снижение потребности в АЛП выявлено в подгруппах дупилумаба групп 1 и 3 ( $p = 0,027$  и  $p = 0,015$  соответственно) и для подгруппы омализумаба группы 1 ( $p = 0,035$ ). У пациентов подгруппы омализумаба смешанной астмы и группы аллергической астмы (обе подгруппы) была тенденция к отмене АЛП, но без статистической значимости (рис. 6). Из всех анализируемых пациентов только 3 пациента на омализумабе и 1 пациент на дупилумабе смогли отменить ДДАХ, поэтому ни в одной из групп статистически значимых изменений в приеме ДДАХ не отмечено (рис. 7). Но значимых различий между подгруппами омализумаба

● **Рисунок 3.** Сравнение динамики потребности в СГКС у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

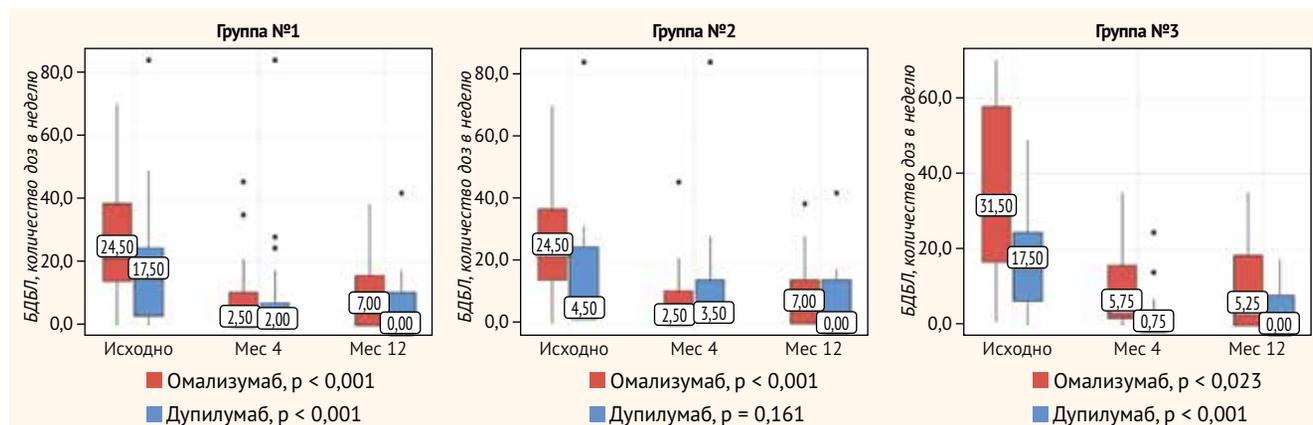
● **Figure 3.** Comparison of the SGCS demand dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба, СГКС – системные глюкокортикостероиды, Мес – месяц

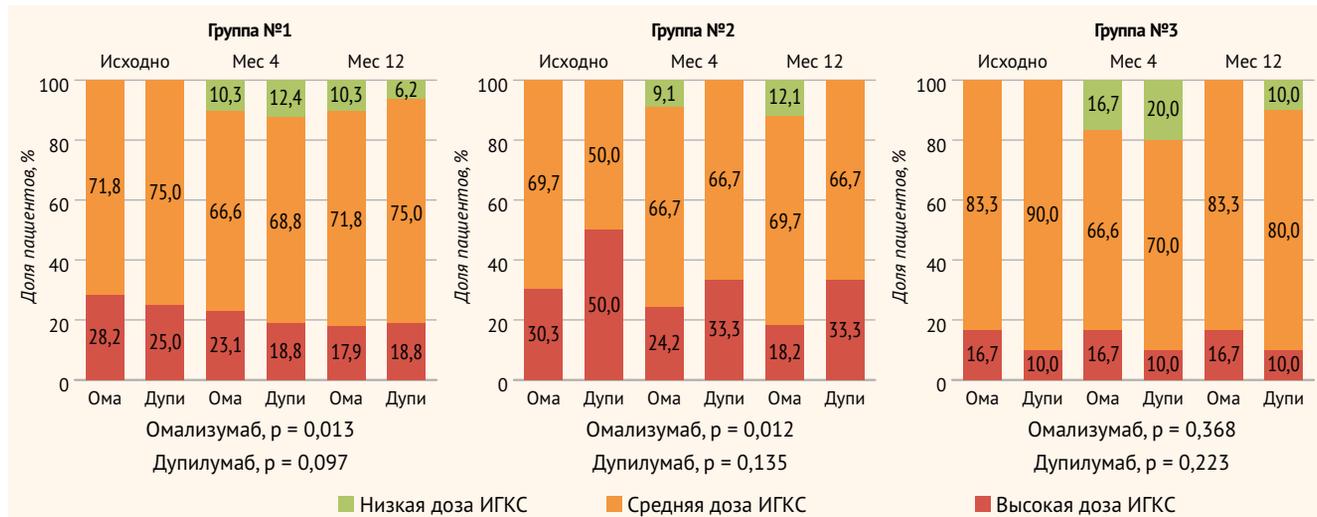
● **Рисунок 4.** Сравнение динамики потребности в БДБЛ у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 4.** Comparison of the SABA demand dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



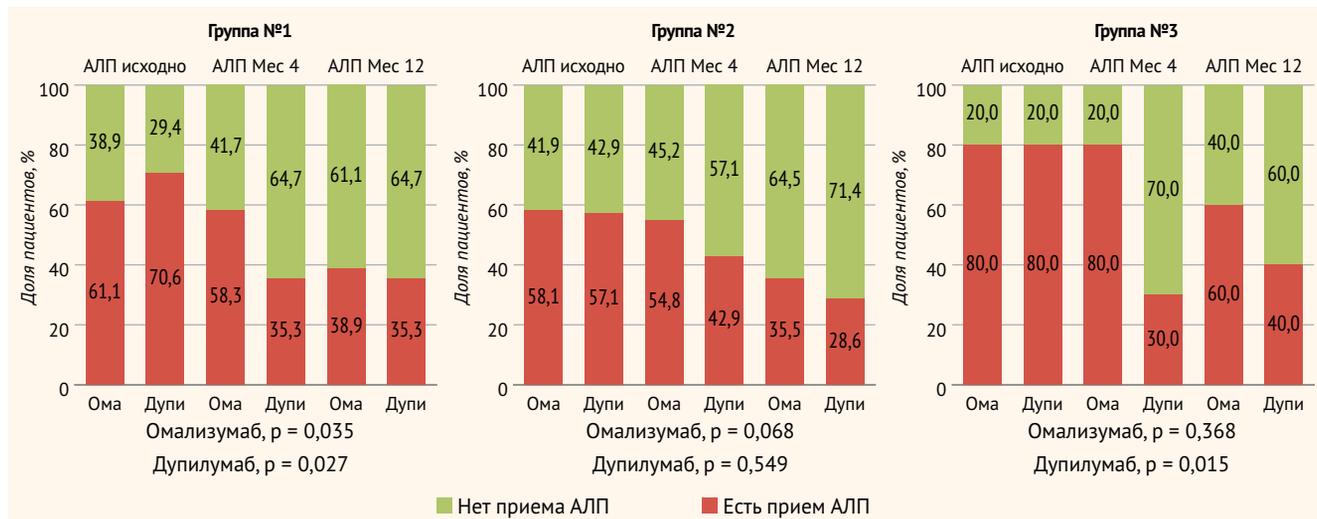
БДБЛ – быстродействующие бронхолитики, Мес – месяц

- **Рисунок 5.** Сравнение динамики доз ИГКС у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.
- **Figure 5.** Comparison of inhaled GCS doses dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, Мес – месяц

- **Рисунок 6.** Сравнение динамики приема антилейкотриеновых препаратов у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.
- **Figure 6.** Comparison of antileukotriene drugs intake dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба, АЛП – антилейкотриеновый препарат, Мес – месяц

и дупилумаба ни в одной из групп, ни в одной из контрольных точек выявлено не было.

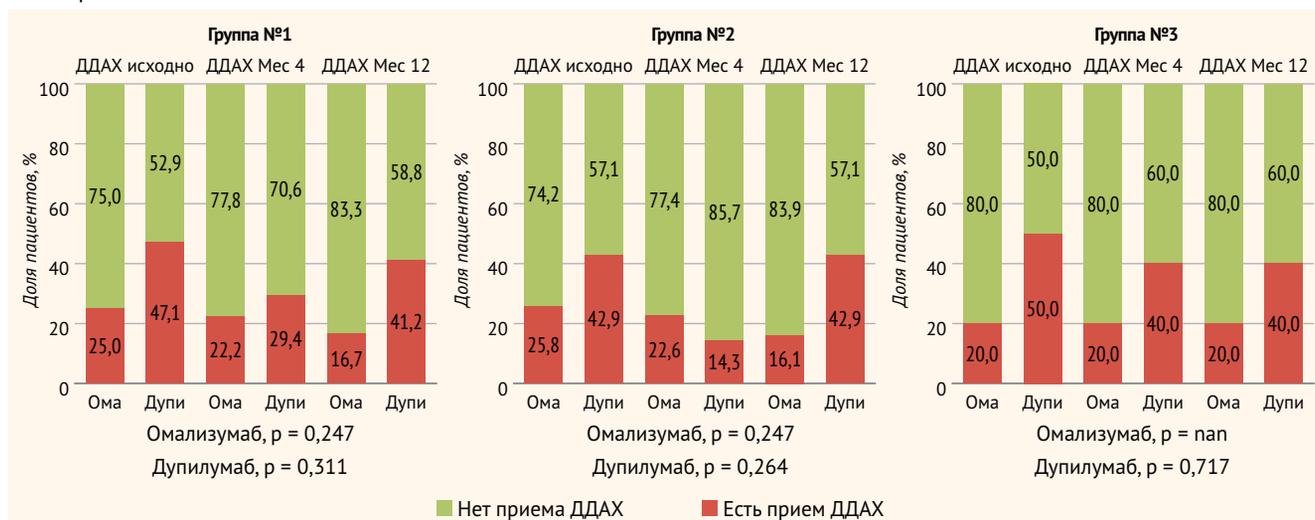
Число обострений БА за год целевой терапии статистически значимо уменьшилось в группе 1 (в 2,8 раза для подгруппы омализумаба ( $p < 0,001$ ) и в 8,5 раза для подгруппы дупилумаба ( $p < 0,001$ )), в группе 2 (в 2,7 раза в подгруппе омализумаба ( $p < 0,001$ ) и в 6,4 раза в подгруппе дупилумаба ( $p = 0,006$ )), в группе 3 (в 4 раза в подгруппе омализумаба ( $p = 0,215$ ) и в 10,8 раза в подгруппе дупилумаба ( $p = 0,009$ )) (рис. 8). Значимых различий между подгруппами ни в одной группе, ни в одной контрольной точке не выявлено.

С уменьшением числа обострений БА снижалось использование ресурсов здравоохранения по поводу обострений БА. В подгруппах омализумаба снижение числа вызовов СМП составило 95,7 и 95,4% в группах 1 и 2

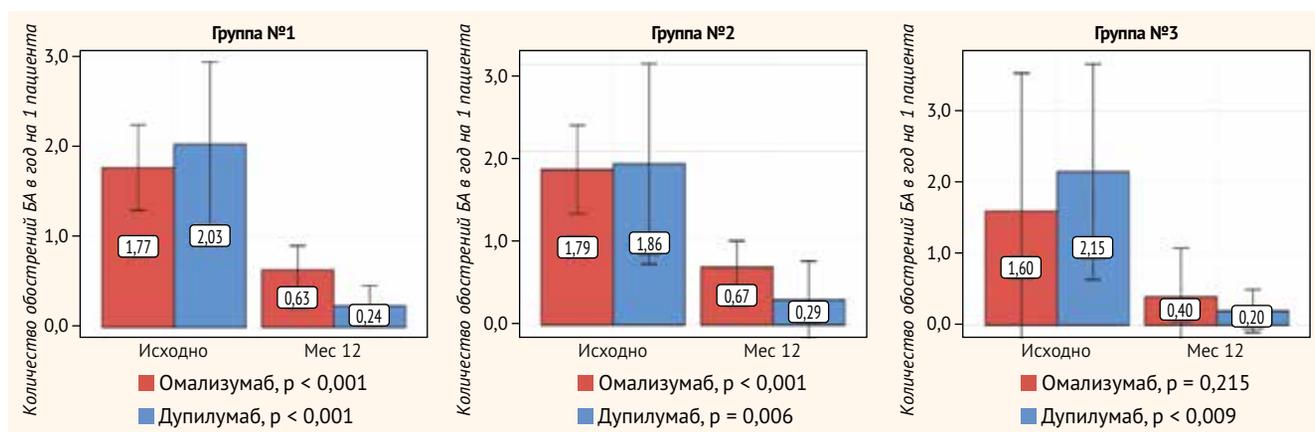
соответственно ( $p = 0,013$  и  $p = 0,017$ ) и снижение числа госпитализаций – 84,6 и 82,3% в группах 1 и 2 соответственно ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ). В подгруппах дупилумаба групп 1 и 2, а также в группе 3 наблюдалось снижение вызовов СМП и госпитализаций, но без статистической значимости (рис. 9, 10). Значимых различий между подгруппами ни в одной группе, ни в одной контрольной точке не выявлено.

В целом за 12 мес. терапии моноклональными антителами у пациентов группы 1 зарегистрировано улучшение функции дыхания: в подгруппе омализумаба ОФВ<sub>1</sub> увеличился с  $61,26\% \pm 20,04\%$  (95% ДИ 54,38–68,15) до  $70,70\% \pm 22,02\%$  (95% ДИ 63,14–78,27) ( $p < 0,001$ ), в подгруппе дупилумаба – с  $65,59\% \pm 20,51\%$  (95% ДИ 54,66–76,52) до  $81,49\% \pm 20,21\%$  (95% ДИ 70,72–92,26) ( $p = 0,002$ ) (рис. 11). В группе 2 и 3 наблюдалась похожая

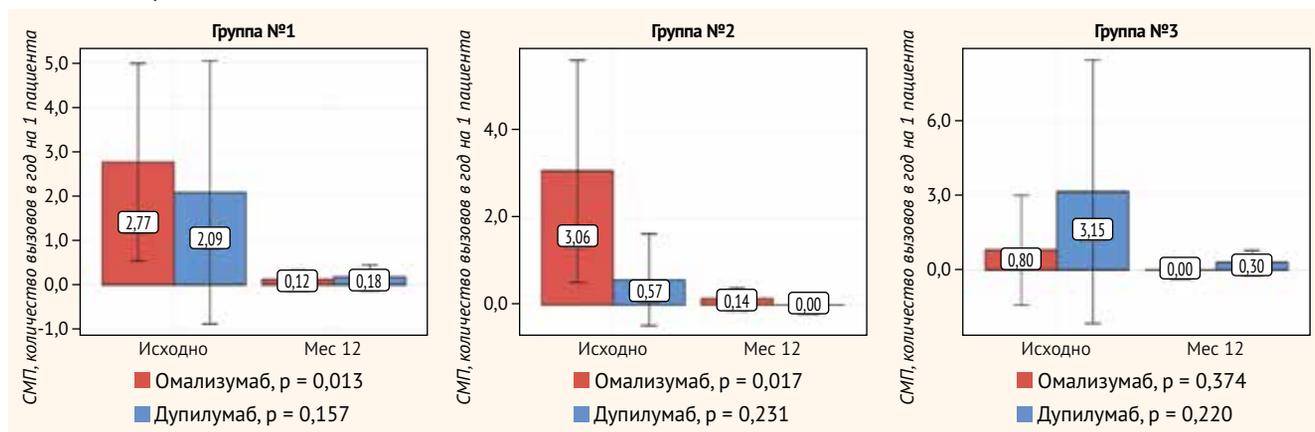
- **Рисунок 7.** Сравнение динамики приема длительно действующих холинолитиков у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.
- **Figure 7.** Comparison of long acting muscarinic antagonist intake dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



- **Рисунок 8.** Сравнение динамики обострений бронхиальной астмы у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.
- **Figure 8.** Comparison of asthma exacerbations dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



- **Рисунок 9.** Сравнение динамики вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострений бронхиальной астмы у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.
- **Figure 9.** Comparison of emergency calls for asthma exacerbations dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



динамика  $ОФВ_1$ . Но в группе 2 выявлена статистически значимая разница между подгруппами на 12-м мес., подтверждающая более выраженные изменения у пациентов, получавших дупилумаб ( $p = 0,041$ ). На других контрольных точках во всех группах не было статистически значимой разницы между подгруппами. В группе 3 статистически значимая динамика  $ОФВ_1$  была только в подгруппе дупилумаба ( $p = 0,018$ ); в подгруппе омализумаба, несмотря на увеличение показателя на 37,7%, статистическая значимость не была достигнута ( $p = 0,170$ ), вероятно, из-за небольшого объема выборки (рис. 11).

Качество жизни по опроснику AQLQ значимо повышалось у пациентов во всех группах, получавших как омализумаб, так и дупилумаб. Стоит отметить, что у пациентов на дупилумабе в группах 1 и 2 на 4-м мес. увеличение количества баллов было более выраженным, чем у пациентов на омализумабе ( $p = 0,010$  и  $p = 0,018$ ). Но к 12-му мес. терапии разницы между подгруппами не было (рис. 12).

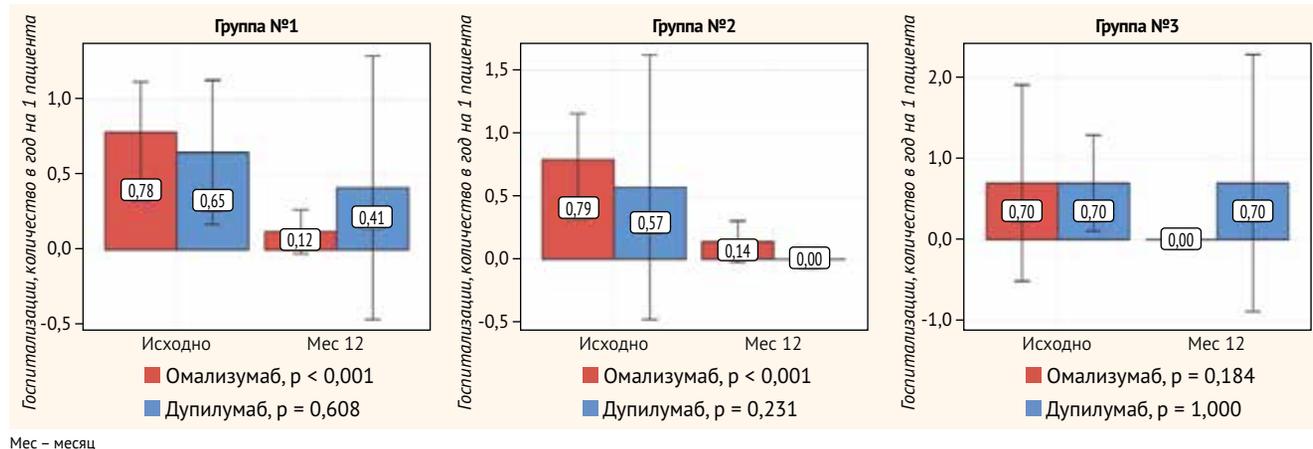
Количество баллов по опроснику SNOT-22 в группах 1, 2 и 3 снижалось в подгруппах омализумаба на 35,5, 34,4 и 39,4% соответственно, в подгруппах

дупилумаба – на 43,9, 42,3 и 45,0% соответственно. Значимой разницы между подгруппами в пределах каждой группы не было ни в одной контрольной точке (рис. 13).

Всего мы оценили 13 показателей эффективности таргетной терапии. В группе 1 у пациентов, получавших омализумаб, порога статистической значимости достигли 12 показателей, в группе дупилумаба – 9 показателей. У пациентов с аллергической астмой (группа 2) значимые положительные изменения в подгруппе омализумаба зарегистрированы по 11 показателям, в подгруппе дупилумаба – по 6 показателям (табл. 2). У пациентов со смешанной астмой (группа 3) значимая положительная динамика показателей преобладала в группе дупилумаба – 9 показателей из 13 по сравнению с подгруппой омализумаба – 5 показателей из 13 (табл. 2). Если выделить показатели, важные для определения ремиссии ТБА (АСТ-тест, прием СГКС, обострения БА,  $ОФВ_1$ ) [29], то все 4 показателя достигли в своей динамике порога статистической значимости в подгруппе омализумаба у пациентов с аллергической ТБА и в подгруппе дупилумаба у пациентов со смешанной астмой. Стоит отметить, что между

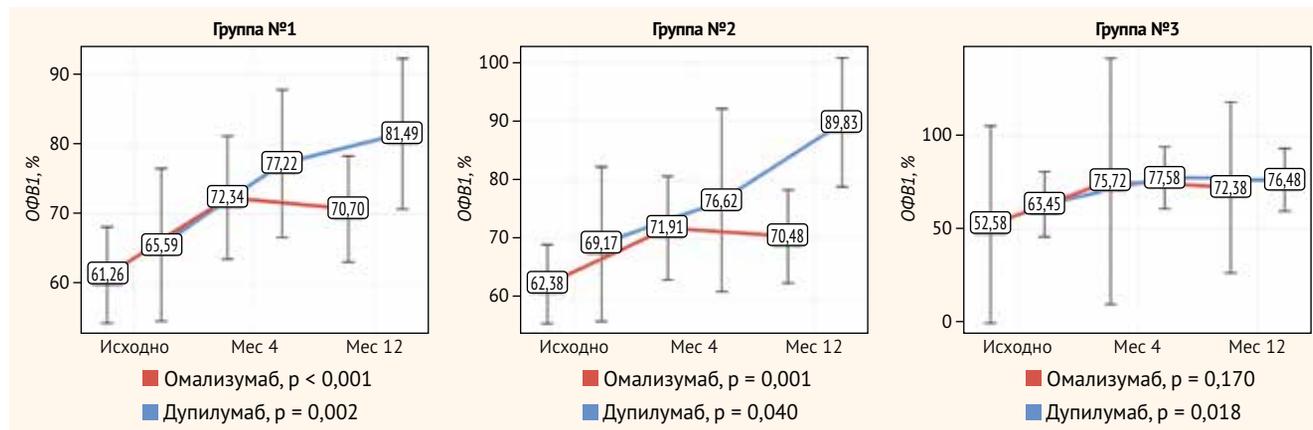
● **Рисунок 10.** Сравнение динамики госпитализаций по поводу обострений бронхиальной астмы у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 10.** Comparison of hospitalizations for asthma exacerbations dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



● **Рисунок 11.** Сравнение динамики функции дыхания у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

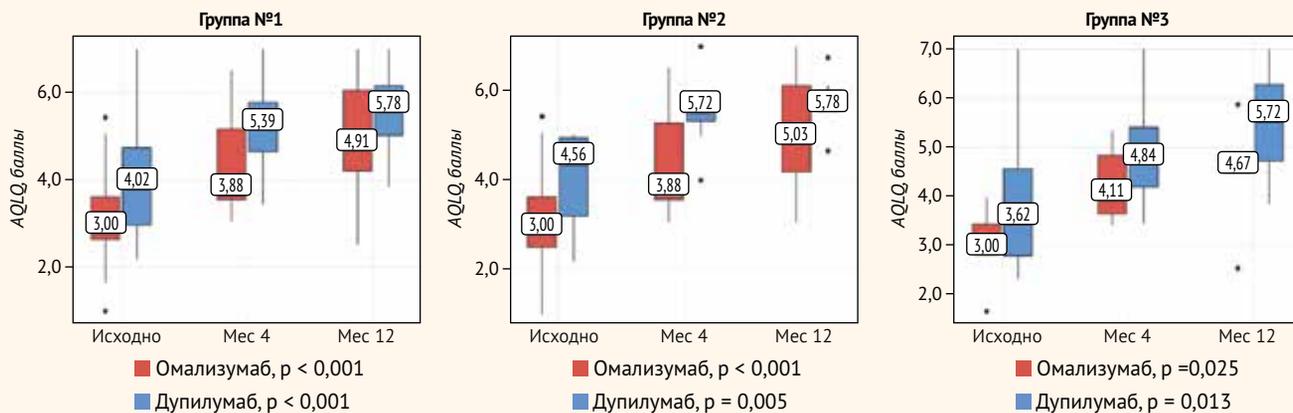
● **Figure 11.** Comparison of respiratory function dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



$ОФВ_1$  – объем форсированного дыхания за первую секунду, Мес – месяц

● **Рисунок 12.** Сравнение динамики качества жизни по опроснику AQLQ у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

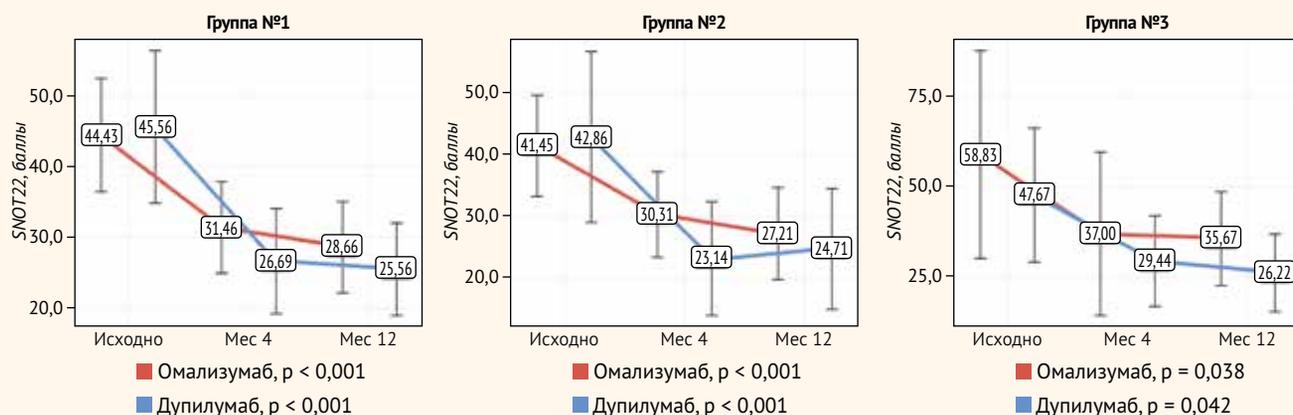
● **Figure 12.** Comparison of AQLQ scores dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



AQLQ – опросник по качеству жизни у пациентов с бронхиальной астмой, Мес – месяц

● **Рисунок 13.** Сравнение динамики качества жизни по опроснику SNOT-22 у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 13.** Comparison of AQLQ scores dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



SNOT-22 – опросник по качеству жизни у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, Мес – месяц

подгруппами пациентов, получавших разные таргетные препараты, в пределах каждой группы не было выявлено значимой разницы в контрольных точках, за исключением показателя ОФВ<sub>1</sub> на 12-м мес. терапии в группе 2 и AQLQ на 4-м мес. терапии в группах 1 и 2 (преимущество показал дупилумаб).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы сравнивали эффективность омализумаба и дупилумаба у пациентов с аллергической и смешанной ТБА. Прямые сравнительные исследования редки не только из-за рисков фармкомпаний, но и из-за сложности подбора фенотипически и эндотипически сходных пациентов. Мы выбрали для сравнения пациентов с клинически значимым аллергическим компонентом. Для сравнения были выбраны препараты с разным механизмом действия на T2-воспаление, но оказывающие влияние на Th2-индуцируемый ответ. Омализумаб связывает свободные IgE и не дает им взаимодействовать с рецепторами на тучных клетках

и базофилах, что предотвращает развитие реакций гиперчувствительности первого типа [30, 31]. Дупилумаб, блокируя альфа-субъединицу рецептора IL-4 и IL-13, уменьшает переключение В-лимфоцитов на выработку IgE [32]. Блокируя IL-13, дупилумаб может также влиять на гиперреактивность дыхательных путей, гиперплазию бокаловидных клеток и дисфункцию гладких мышц, связанную с астмой, и это может объяснить эффект дупилумаба на функцию внешнего дыхания [33].

В нашем исследовании, как и в других [27, 28, 34], в целом преобладали женщины (n = 69 vs мужчины n = 26). Но в подгруппе дупилумаба группы 2 60% составили мужчины. Y. Kimura также отмечает численное преобладание мужчин в подгруппе дупилумаба, объясняя это тем, что дупилумаб на момент проведения исследования был единственным препаратом, одобренным для самостоятельного применения пациентами в Японии, что способствовало предпочтению дупилумаба работающими мужчинами [27]. В России дупилумаб также одобрен для самостоятельного введения пациентами, но в связи со спецификой организации таргетной терапии в Свердловской области

● **Таблица 2.** Сравнение уровней значимости динамики показателей эффективности терапии  
 ● **Table 2.** Comparison of significance levels of therapy effectiveness indicators dynamics

Показатели	Группа 1 J45.0 + J45.8		Группа 2 J45.0		Группа 3 J45.8	
	Ома, n = 62	Дупи, n = 33	Ома, n = 53	Дупи, n = 15	Ома, n = 9	Дупи, n = 18
АСТ	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,006*	0,003*	0,004*
Уровень контроля	<0,001*	0,003*	<0,001*	0,041*	0,097	0,023*
Прием СГКС	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,174	0,018*	0,002*
Потребность в БДБЛ	<0,001*.*	<0,001*	<0,001*.*	0,161	0,023*	<0,001*
Дозы ИГКС	0,013*	0,097	0,012*	0,135	0,368	0,223
Прием АЛП	0,035*	0,027*	0,068	0,549	0,368	0,015*
Прием ДДАХ	0,247	0,311	0,247	0,264	nan	0,717
Обострения БА	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,006*	0,215	0,009*
Вызовы СМП	0,013*	0,157	0,017*	0,231	0,374	0,220
Госпитализации	<0,001*	0,608	<0,001*	0,231	0,184	1,000
ОФВ <sub>1</sub>	<0,001*	0,002*	0,001*	0,040*. <sup>§</sup>	0,170	0,018*
AQLQ	<0,001*	<0,001*. <sup>†</sup>	<0,001*	0,005*. <sup>‡</sup>	0,042*	0,021*
SNOT-22	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,038*	0,042*
Итого	12/13	9/13	11/13	6/13	5/13	9/13

Примечание. АСТ – тест по контролю над бронхиальной астмой, СГКС – системные глюкокортикостероиды, БДБЛ – быстродействующие бронхолитики, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛП – антилейкотриеновые препараты, ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты, БА – бронхиальная астма, СМП – скорая медицинская помощь, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, AQLQ – опросник по качеству жизни у пациентов с бронхиальной астмой, SNOT-22 – опросник по качеству жизни у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба. \* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

<sup>\*</sup> Исходно в подгруппе омализумаба потребность в БДБЛ была значимо выше, чем в подгруппе дупилумаба (p = 0,015).

<sup>\*</sup> Исходно в подгруппе омализумаба потребность в БДБЛ была значимо выше, чем в подгруппе дупилумаба (p = 0,032).

<sup>§</sup> На 12-м мес. терапии в подгруппе дупилумаба ОФВ<sub>1</sub> был значимо выше, чем в подгруппе омализумаба (p = 0,041).

<sup>†</sup> На 4-м мес. терапии в подгруппе дупилумаба балл по опроснику AQLQ был значимо выше, чем в подгруппе омализумаба (p = 0,010).

<sup>‡</sup> На 4-м мес. терапии в подгруппе дупилумаба балл по опроснику AQLQ был значимо выше, чем в подгруппе омализумаба (p = 0,018).

инъекции всех ГИБП проводятся в медицинских учреждениях медицинским персоналом. Преобладание мужчин в группе дупилумаба в нашем исследовании скорее связано с более частым сочетанием с АтД.

Возраст дебюта является важным признаком для фенотипирования. Ранний дебют связан с аллергической астмой, поздний – с неаллергической эозинофилией [35–39]. В нашем исследовании средний возраст дебюта астмы у пациентов с аллергической ТБА составил 7,00 лет (Q1-Q3: 3,00–19,50), у пациентов со смешанной – 30,00 лет (Q1-Q3: 13,00–41,00), что свидетельствует о том, что в смешанной астме присутствует неаллергический эозинофильный компонент. ХРСсПН и гиперчувствительность к НПВП так же, как признаки неаллергической эозинофилии, чаще выявлялись у пациентов со смешанной астмой, чем с аллергической (p < 0,001 и p < 0,001). По уровню исходной эозинофилии группы 2 и 3 соответствовали определению Т2-астмы по GINA<sup>1</sup> (≥150 кл/мкл). Но в группе 3 уровень эозинофилии периферической крови (500,00 кл/мкл (Q1-Q3: 354,00–770,50)) был статистически значимо выше, чем в группе 2 (310,00 кл/мкл (Q1-Q3: 177,00–438,00)) (p < 0,001).

В группе 1, включавшей всех исследуемых пациентов, при сравнении количества показателей, динамика

которых достигла порога значимости, преимущество выявлено в подгруппе омализумаба (12 показателей из 13 vs 9/13 у дупилумаба). При анализе результатов в группах 2 и 3 преимущество было у омализумаба в группе 2 и дупилумаба в группе 3. Но не все показатели играют одинаковую роль. Обычно в исследованиях придают значение достижению контроля над астмой (по опросникам АСТ и/или АСQ (Asthma Control Questionnaire)), уменьшению дозы или полному отказу от СГКС, снижению частоты обострений БА, улучшению функции легких (ОФВ<sub>1</sub>) [8, 9, 11, 13, 27, 28, 34, 40, 41]. Кроме того, эти показатели входят в оценку ремиссии ТБА [42] и разработанную K. Milger шкалу ответа на биологическую терапию при ТБА – BARS (Biologics Asthma Response Score) [43, 44]. Анализируя только эти 4 показателя, мы пришли к выводу, что динамика всех 4 показателей достигла порога значимости в общей группе пациентов как в подгруппе омализумаба, так и в подгруппе дупилумаба. Но выявлены различия между группами аллергической и смешанной ТБА. Так, в группе 2 пациенты подгруппы омализумаба достигли порога значимости по всем 4 показателям, а пациенты подгруппы дупилумаба – только по 3 показателям (снижение дозы СГКС было статистически незначимо). Но стоит отметить, что по функции дыхания на 12-м мес. терапии была зарегистрирована единственная статистически значимая

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available at: www.ginasthma.org.

разница между подгруппами препаратов. Преимущество дупилумаба может быть связано с его блокадой влияния IL-13 на дыхательные пути [33]. В группе 3, наоборот, пациенты подгруппы омализумаба достигли порога значимости только по снижению дозы СГКС, а пациенты подгруппы дупилумаба – по всем 4 показателям.

Ограничения исследования связаны с отсутствием предварительного расчета объема выборки и рандомизации, небольшим количеством наблюдений, что могло повлиять на недостижение порога статистической значимости в динамике показателей.

## Выводы

Таким образом, пациенты с аллергическим компонентом ТБА одинаково хорошо отвечают на терапию омализумабом и дупилумабом. При этом выявлена тенденция к преимущественной эффективности таргетной терапии омализумабом у пациентов с аллергической астмой, дупилумабом – у пациентов со смешанным фенотипом заболевания.



Поступила / Received 01.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2024

Принята в печать / Accepted 15.04.2024

## Список литературы / References

- Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody: rhuMab-E25 Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1966–1973. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912233412605>.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slaviv 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>.
- Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671–678. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x>.
- Siergiejko Z, Swiebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2223–2228. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.620950>.
- 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>.
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>.
- Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11–25. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00322-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00322-2).
- Canonica GW, Bartzaghi M, Marino R, Rigoni L. Prevalence of perennial severe allergic asthma in Italy and effectiveness of omalizumab in its management: PROXIMA – an observational, 2 phase, patient reported outcomes study. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12948-015-0019-7>.
- Solidoro P, Patrucco F, de Blasio F, Brussino L, Bellocchia M, Dassetto D et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619841274. <https://doi.org/10.1177/1753466619841274>.
- Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnelier C, Lajoie A et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J*. 2022;60(5):2103130. <https://doi.org/10.1183/13993003.03130-2021>.
- Dupin C, Belhadi D, Guillemainault L, Gamez AS, Berger P, De Blay F et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):789–798. <https://doi.org/10.1111/cea.13614>.
- Renner A, Marth K, Patocka K, Idzko M, Pohl W. Dupilumab rapidly improves asthma control in predominantly anti-IL5/IL5R pretreated Austrian real-life severe asthmatics. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(3):624–627. <https://doi.org/10.1002/iid3.434>.
- Carpagnano GE, Scioscia G, Buonamico E, Lacedonia D, Diaferia F, Capozza E et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip Respir Med*. 2022;17(1):797. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/358359986\\_Early\\_effectiveness\\_of\\_type-2\\_severe\\_asthma\\_treatment\\_with\\_dupilumab\\_in\\_a\\_real-life\\_setting\\_a\\_FeNO-driven\\_choice\\_that\\_leads\\_to\\_winning\\_management](https://www.researchgate.net/publication/358359986_Early_effectiveness_of_type-2_severe_asthma_treatment_with_dupilumab_in_a_real-life_setting_a_FeNO-driven_choice_that_leads_to_winning_management).
- Hoshino M, Akitsu K, Kubota K, Ohtawa J. Efficacy of a house dust mite sublingual immunotherapy tablet as add-on dupilumab in asthma with rhinitis. *Allergol Int*. 2022;71(4):490–497. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.05.010>.
- Pose K, Laorden D, Hernández N, Villamañán E, Quirce S, Domínguez-Ortega J. Efficacy of Dupilumab for Severe Atopic Dermatitis Co-occurring With Asthma in a Real-World Setting. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023;33(3):217–219. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0837>.
- Minagawa S, Araya J, Watanabe N, Fujimoto S, Watanabe J, Hara H et al. Real-life effectiveness of dupilumab in patients with mild to moderate bronchial asthma comorbid with CRSwNP. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):258. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02046-3>.
- Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, Bourdin A. 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>.
- Ramonell RP, Iftikhar 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>.
- Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. 2023;72(1):11–23. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.008>.
- Ito A, Miyoshi S, Toyota H, Suzuki Y, Uehara Y, Hattori S et al. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes. *Aerugi*. 2022;71(3):210–220. <https://doi.org/10.15036/aerugi.71.210>.
- Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma*. 2018;55(2):152–160. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>.
- 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(11):100600. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100600>.
- Akenroye A, Marshall J, Simon AL, Hague C, Costa R, Jamal-Allial A et al. Smaller Differences in the Comparative Effectiveness of Biologics in Reducing Asthma-Related Hospitalizations Compared With Overall Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;S2213-2198(24)00211–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.02.034>.
- 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>.
- Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *MedGenMed*. 2005;7(1):27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681435/>.
- Incorvaia C, Mauro M, Makri E, Leo G, Ridolo E. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *Biologics*. 2018;12:135–142. <https://doi.org/10.2147/BTT.S180846>.
- Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(12):958–972. <https://doi.org/10.1038/nrd3792>.
- Manuyakorn W, Howarth PH, Holgate ST. Airway remodelling in asthma and novel therapy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(1):3–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23517388>.
- Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1269–1276. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.020>.

35. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
36. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
37. Mansur AH, Gonen S, Brown T, Burhan H, Chaudhuri R, Dodd JW et al. Biologic therapy practices in severe asthma; outcomes from the UK Severe Asthma Registry and survey of specialist opinion. *Clin Exp Allergy*. 2022;53(2):173–185. <https://doi.org/10.1111/cea.14222>.
38. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 2021;160(3):814–830. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.013>.
39. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1825–1834. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.019>.
40. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittié JL, Derelle J et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015;46(3):856–859. <https://doi.org/10.1183/09031936.00008115>.
41. Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, Rossini L, Seminara M, Sacchi L et al. Omalizumab in Childhood Asthma Italian Study Group. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. *Curr Respir Med Rev*. 2017;13(1):36–42. <https://doi.org/10.2174/1573398X13666170426094536>.
42. 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>.
43. 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;77:220–232. <https://doi.org/10.1055/a-2102-8128>.
44. Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holt Dirk 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>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков  
 Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун  
 Написание текста – В.В. Наумова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева  
 Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова  
 Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева  
 Анализ материала – В.В. Наумова  
 Статистическая обработка – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков  
 Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун  
 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  
 Text development – Veronika V. Naumova, Viktoriia I. Troshina, Alyona. N. Mineeva  
 Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova  
 Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Viktoriia I. Troshina, Alyona. N. Mineeva  
 Material analysis – Veronika V. Naumova  
 Statistical processing – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov  
 Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun  
 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**, акад. 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., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

**Трошина Виктория Игоревна**, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0009-9902-3766>; viktorytrosh@mail.ru

**Минеева Алена Николаевна**, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0001-6446-407X>; mineeva.med@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; <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, Ural 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, Ural 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, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

**Viktoriia I. Troshina**, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9902-3766>; viktorytrosh@mail.ru

**Alyona N. Mineeva**, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6446-407X>; mineeva.med@gmail.com

# Эффективность длительной респираторной поддержки у пациентки после пульмонэктомии

И.Ю. Мукатова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>, mukatovair@mail.ru

А.С. Серикова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-7864-2399>

Г.С. Нуралиева<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>

С.Н. Авдеев<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

<sup>1</sup> Медицинский университет Астана; 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49а

<sup>2</sup> Многопрофильный медицинский центр Green Clinic; 020000, Республика Казахстан, Астана, ул. Хусейн Бен Талал, д. 25/1

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

## Резюме

Респираторная поддержка при хронической дыхательной недостаточности в последние десятилетия широко применяется чаще всего у пациентов с ХОБЛ в терминальной стадии. Доказано, что развитие хронической гиперкапнической дыхательной недостаточности сопряжено с учащением обострений, повышением потребности в госпитализации, укорочением времени до возникновения следующей декомпенсации. Гиперкапния является определяющим фактором смертности. Неинвазивная вентиляция легких является эффективным методом лечения гиперкапнической дыхательной недостаточности. Длительная неинвазивная вентиляция легких улучшает дневную гиперкапнию, качество жизни, увеличивает период до следующего тяжелого обострения и выживаемость пациентов с ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ имеют различные фенотипы и различные коморбидные заболевания, что создает сложности в выборе респираторной поддержки и оценке эффективности данного метода лечения. В доступной литературе практически нет данных по длительной неинвазивной респираторной поддержке пациентов с ХОБЛ после пульмонэктомии. Имеются преимущественно публикации о неинвазивной вентиляции легких в раннем послеоперационном периоде после пульмонэктомии. Цель данной публикации – представить клинический случай успешной комбинированной респираторной поддержки в виде длительной неинвазивной вентиляции легких совместно с кислородотерапией у пациентки с ХОБЛ и бронхоэктазами единственного легкого. Отражены этапы ведения гипоксемической и в последующем гиперкапнической хронической дыхательной недостаточности. Продемонстрирован опыт успешной длительной амбулаторной неинвазивной вентиляции у пациентки с хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью в исходе ХОБЛ и пульмонэктомии. Данное наблюдение показало возможность применения комбинированной респираторной поддержки в амбулаторных условиях у коморбидного пациента с ХОБЛ единственного легкого и пульмонэктомией в анамнезе.

**Ключевые слова:** дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, хроническая обструктивная болезнь легких, пульмонэктомия, ViPAP-терапия, кислородотерапия

**Для цитирования:** Мукатова ИЮ, Серикова АС, Нуралиева ГС, Авдеев СН. Эффективность длительной респираторной поддержки у пациентки после пульмонэктомии. *Медицинский совет.* 2024;18(9):87–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-185>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The effectiveness of long-term respiratory support in a patient after pneumonectomy

Irina Yu. Mukatova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>, mukatovair@mail.ru,

Aurini S. Serikova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-7864-2399>

Galiya S. Nuralieva<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>

Sergey N. Avdeev<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

<sup>1</sup> Astana Medical University; 49a, Beibitshilik St., Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> Multidisciplinary Medical Center Green Clinic; 25/1, Hussein Bin Talal St., Astana, 020000, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>4</sup> Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Respiratory support for chronic respiratory failure in the last stages is widely used, most often in patients with end-stage COPD. It has been proven that the development of chronic hypercapnic respiratory failure is associated with an increasing in exacerbations, increased hospitalization rates, and an acceleration of the time before subsequent decompensation. Also hypercapnia is

a determining factor in mortality. Effective treatment method of hypercapnic insufficiency is non-invasive ventilation. Long-term non-invasive ventilation improves daytime hypercapnia, quality of life, increases the period until the next severe exacerbation and survival of patients with COPD. Patients with COPD have different phenotypes and various comorbid diseases, which which may be challenging while choosing method of respiratory support and assessing the effectiveness of this treatment method. There is lack of data on long-term non-invasive respiratory support for patients with COPD after pneumonectomy in chronic period. Most of publications dedicated for early post-operative period after pneumonectomy. The purpose of this publication is to present a case of successful long-term non-invasive ventilation combined with oxygen therapy in a patient with COPD and bronchiectasis of a single lung. Stages of management of hypoxemic and subsequently developed hypercapnic chronic respiratory failure are reflected. We demonstrate experience of successful long-term ambulatory non-invasive ventilation in a patient with chronic hypercapnic respiratory failure as a result of COPD and pneumonectomy was demonstrated. Observation study showed feasibility of combined respiratory support in outpatient settings for patient with COPD of a single lung and a history of pneumonectomy.

**Keywords:** respiratory failure, noninvasive ventilation, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonectomy, BiPAP, oxygen therapy

**For citation:** Mukatova IYu, Serikova AS, Nuralieva GS, Avdeev SN. The effectiveness of long-term respiratory support in a patient after pneumonectomy. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):87–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-185>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Респираторная поддержка при хронической дыхательной недостаточности (ДН) в последние десятилетия широко применяется чаще всего у пациентов с ХОБЛ в терминальной стадии [1]. Развитие хронической гиперкапнии сопряжено с учащением обострений, повышением потребности в госпитализации, укорочением времени до возникновения следующей декомпенсации [2]. Одним из основных показаний к длительной неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) является гиперкапния в дневное время [3]. Кроме того, наличие гиперкапнии является определяющим фактором смертности [4]. Результаты РКИ, проведенного Т. Köhnlein et al. [5] с участием 195 пациентов, показало, что применение НВЛ у пациентов с тяжелой хронической гиперкапнической ДН на фоне ХОБЛ значительно увеличивает выживаемость.

Независимо от времени начала длительная НВЛ улучшает дневную гиперкапнию, выживаемость пациентов с ХОБЛ, а также отмечено улучшение качества жизни. У людей со стойкой гиперкапнией после обострения ХОБЛ длительная НВЛ может увеличить выживаемость, увеличить период до следующего тяжелого обострения без положительного влияния на качество жизни [6].

В исследовании P.V. Murphy et al. получены результаты о том, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ и гиперкапнией домашняя неинвазивная вентиляция легких в сочетании с кислородотерапией продлевает время до повторной госпитализации и снижает риск смертности [7].

В отчете Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) за 2023 г. подчеркнуто, что НВЛ значительно улучшает выживаемость пациентов с выраженной персистирующей гиперкапнией в дневное время [8].

Кроме того, недавние рекомендации Европейского респираторного общества [9] и Американского торакального общества [10] поддерживают применение домашней НВЛ для пациентов с хронической стабильной гиперкапнической ХОБЛ.

Пациенты с ХОБЛ имеют различные фенотипы и различную коморбидность, что создает сложности в выборе респираторной поддержки и оценки эффективности данного метода лечения. В доступной литературе практически нет данных по длительной неинвазивной респираторной поддержке пациентов с ХОБЛ после пульмонэктомии. Имеются публикации о неинвазивной вентиляции легких в раннем послеоперационном периоде после пульмонэктомии. В исследовании I. Auriant et al. продемонстрированы положительные эффекты НВЛ у пациентов с ХОБЛ после резекций легких, при которых имеется высокий риск развития ателектазов, увеличения работы дыхания и развития острой ДН [11]. При НВЛ, назначаемой с профилактической целью, в течение одной недели до и после хирургической операции отмечено уменьшение числа послеоперационных ателектазов и длительности госпитализации [12]. В исследовании С.Р. Koutsogiannidis et al. представлен случай раннего ОРДС после левосторонней пульмонэктомии по поводу рака легкого, где двухуровневая вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях привела к успешному результату [13]. В исследовании С. Logut et al. профилактическая послеоперационная НВЛ не снижала частоту развития острой ДН у пациентов с ХОБЛ, перенесших операцию по резекции легкого, и не влияла на частоту других послеоперационных осложнений, уровень смертности, длительность госпитализации [14].

Цель данной публикации – представить клинический случай успешной длительной неинвазивной вентиляции легких совместно с кислородотерапией у пациентки с ХОБЛ и бронхоэктазами единственного легкого.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А. 1951 г.р., наблюдается у пульмонолога более 20 лет по поводу ХОБЛ крайне тяжелого течения, бронхоэктазов.

В 1973 г. проведена пульмонэктомия по поводу туберкулеза.

С 2000 г. – постепенное появление и прогрессирование дыхательной недостаточности. Выставлен диагноз «ХОБЛ» (факторы риска – длительное печное отопление, пассивное курение).

С 2014 г. – прогрессирование дыхательной недостаточности, потребовавшей впервые применения кислородотерапии, и начало длительной кислородотерапии в домашних условиях, в последующем – применение портативного кислородного концентратора при физических нагрузках.

С 2014 по 2021 г. – состояние относительно стабильное.

В 2021 г. – обострение ХОБЛ с прогрессированием дыхательной недостаточности за счет гипоксемии, впервые повышение уровня  $p\text{CO}_2$  до 50 мм рт. ст, что потребовало проведения неинвазивной респираторной поддержки. В дальнейшем вернулась на кислородотерапию через кислородный концентратор, регулярно получала ежедневную ингаляционную терапию по поводу ХОБЛ (рис. 1). В течение двух лет не было обострения, потребовавшего госпитализации.

В феврале 2023 г. на фоне вирусной инфекции – развитие тяжелого обострения ХОБЛ с острой гиперкапнической дыхательной недостаточностью на фоне хронической дыхательной недостаточности, с угнетением сознания. Пациентка экстренно госпитализирована в отделение реанимации, начата ИВЛ, продолжавшаяся в течение 3 сут. После улучшения клинического состояния и газового состава крови экстубирована и переведена на неинвазивную вентиляцию легких в режиме ViPAP ST совместно с кислородотерапией. Выписана домой с рекомендациями продолжить неинвазивную вентиляцию легких в домашних условиях в подобранных режимах совместно с кислородотерапией.

Пациентка обратилась в другую клинику, где была рекомендована CPAP-терапия. В течение последующих 6 мес. пациентка получала CPAP-терапию до 6–7 ч в сутки, преимущественно в ночное время, днем – кислородотерапию. Несмотря на проводимое лечение, в последующие месяцы отмечалось прогрессирование дыхательной недостаточности.

В сентябре 2023 г. в связи с нарастанием дыхательной недостаточности в тяжелом состоянии доставлена

в стационар с признаками острой дыхательной недостаточности на фоне ХДН.

При обследовании пациентка была в сознании, доступна на контакту, по данным газового состава артериальной крови были выявлены: респираторный ацидоз –  $p\text{H}$  7,31, гиперкапния –  $p\text{CO}_2$  87,2 мм рт. ст, гипоксемия –  $p\text{O}_2$  44,8 мм рт. ст,  $\text{HCO}_3^-$  – 34,2 ммоль/л. По результатам ЭхоКГ расчетное систолическое давление в легочной артерии – 35 мм рт. ст, правые отделы сердца незначительно расширены, фракция выброса левого желудочка – 58%.

Диагноз «ХОБЛ, крайне тяжелого течения, обострение. Бронхоэктазы левого легкого. Состояние после пульмонэктомии справа 1973 г. ОДН на фоне ХДН (гипоксемическая, гиперкапническая). ХЛС. Артериальная гипертензия 2-й ст, риск ССО высокий». Пациентке была инициирована неинвазивная вентиляция легких в режиме ViPAP ST совместно с кислородотерапией.

В течение первых суток отмечена положительная динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения одышки и увеличения физической активности, к третьим суткам отмечалось регрессирование гиперкапнии (табл.).

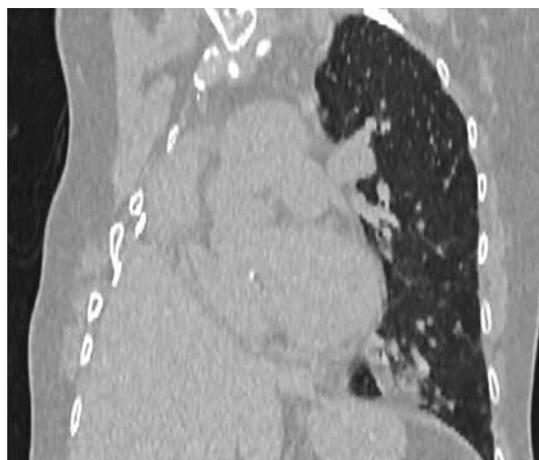
Продолжена комбинированная респираторная поддержка до полного купирования обострения и рекомендовано дальнейшее применение в домашних условиях. Контрольный осмотр через 1 мес. – достигнуто стабильное состояние, пациентка активна. На фоне проводимой комплексной терапии (медикаментозная и респираторная поддержка) отмечалось значительное улучшение клинических (уменьшилась одышка и повысилась толерантность к физической нагрузке), лабораторных показателей с продолжающимся уменьшением выраженности гиперкапнии и гипоксемии (табл.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

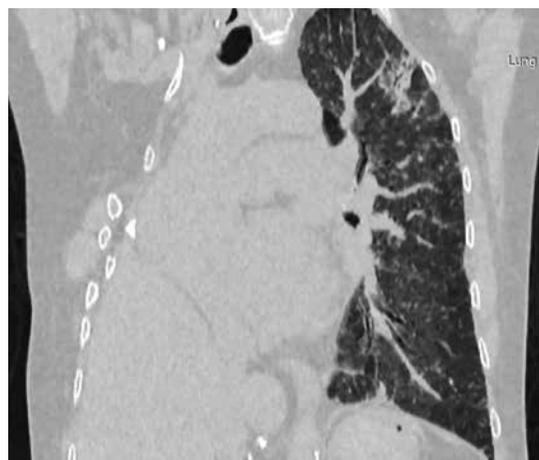
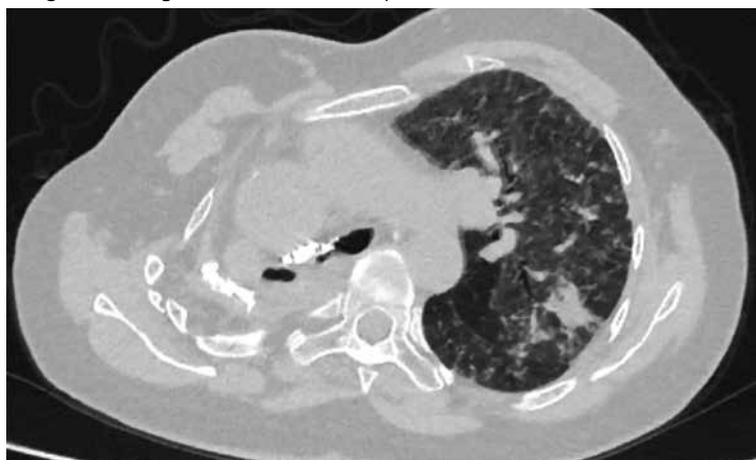
Данный клинический случай продемонстрировал эффективность длительной комбинированной респираторной поддержки (неинвазивная вентиляция легких в сочетании с кислородотерапией) у пациентки с перенесенной пульмонэктомией, наличием ХОБЛ и бронхоэктазов в единственном легком. Об этом свидетельствуют и другие работы,

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография легких пациентки А., 2021 г.

● **Figure 1.** Lung CT scan of a female patient A., 2021



- **Рисунок 2.** Компьютерная томография легких пациентки А., 2023 г.
- **Figure 2.** Lung CT scan of a female patient A., 2023



- **Таблица.** Показатели кислотно-щелочного состояния в динамике

- **Table.** Changes in acid-base balance parameters over time

Показатели	pH	pO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	pCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	HCO <sub>3</sub> (ммоль/л)
При поступлении	7,31	44,8	87,2	34,2
Через 3 сут.	7,41	48,1	65,2	28,5
Через 1 мес.	7,35	74,9	52,5	26,1

где НВЛ в сочетании с кислородотерапией дает хорошие результаты [15]. Данный случай уникален в связи с отсутствием подобных описаний в доступной литературе и свидетельствует о возможной успешной комбинированной респираторной поддержке у пациентов с ХОБЛ при наличии одного легкого. Такой пациент достаточно сложен для курации, есть психологическое неприятие и сомнения в целесообразности постоянной респираторной поддержки как в виде кислородотерапии, так и НВЛ, что спровоцировало уход пациентки в другую клинику с изменением режимов НВЛ, сопровождающей прогрессирование гиперкапнической дыхательной недостаточности. Пациентам и членам

их семей важно разъяснять необходимость респираторной поддержки, предоставлять психологическую поддержку, что будет определять в целом эффективность лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХОБЛ после пульмонэктомии возможно проведение комбинированной респираторной поддержки в виде неинвазивной вентиляции легких в сочетании с кислородотерапией.

Раннее начало респираторной поддержки в виде неинвазивной вентиляции легких у пациентов с ХОБЛ после пульмонэктомии позволяет снизить риск повторного развития гиперкапнической дыхательной недостаточности, уменьшить клинические проявления хронической дыхательной недостаточности, снизить риск повторных госпитализаций и смертности.

Принципы подбора длительной неинвазивной вентиляции легких у пациентов с ХОБЛ после пульмонэктомии до конца не ясны и требуют дальнейшего изучения. 

Поступила / Received 20.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024

Принята в печать / Accepted 17.04.2024

## Список литературы / References

- Cedano S, Bettencourt AR, Traldi F, Machado MC, Belasco AG. Quality of life and burden in carers for persons with chronic obstructive pulmonary disease receiving oxygen therapy. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21(4):860–867. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692013000400005>.
- Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(21):2177–2186. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4451>.
- Авдеев СН. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология*. 2017;27(2):232–249. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249>.
- Avdeev SN. Non invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home. *Pulmonologiya*. 2017;27(2):232–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249>.
- McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64(7):561–566. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.108274>.
- Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):698–705. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5).
- Raveling T, Vonk J, Struik FM, Goldstein R, Kerstjens HA, Wijkstra PJ, Duiverman ML. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD002878. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002878.pub3>.
- Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(21):2177–2186. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4451>.
- Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>.
- Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901003. <https://doi.org/10.1183/13993003.01003-2019>.
- Macrea M, Oczkowski S, Rochweg B, Branson RD, Celli B, Coleman JM 3<sup>rd</sup> et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(4):e74–e87. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2382st>.
11. Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1231–1235. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.7.2101089>.
  12. Perrin C, Jullien V, Vénissac N, Berthier F, Padovani B, Guillot F et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. *Respir Med.* 2007;101(7):1572–1578. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.12.002>.
  13. Koutsogiannidis CP, Ampatzidou FC, Ananiadou OG, Karaikos TE, Drossos GE. Noninvasive ventilation for post-pneumonectomy severe hypoxemia. *Respir Care.* 2012;57(9):1514–1516. <https://doi.org/10.4187/respcare.01493>.
  14. Lorut C, Lefebvre A, Planquette B, Quinquis L, Clavier H, Santelmo N et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(2):220–227. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3150-2>.
  15. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med.* 2014;108(2):329–337. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.007>.

### **Вклад авторов:**

*Концепция и дизайн исследования* – И.Ю. Мукатова, Г.С. Нуралиева, А.С. Серикова, С.Н. Авдеев

*Написание текста* – И.Ю. Мукатова, А.С. Серикова

*Сбор и обработка материала* – И.Ю. Мукатова, А.С. Серикова

*Утверждение окончательного варианта статьи* – С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева

### **Contribution of authors:**

*Study concept and design* – Irina Yu. Mukatova, Galiya S. Nuralieva, Aurini S. Serikova, Sergey N. Avdeev

*Text development* – Irina Yu. Mukatova, Aurini S. Serikova

*Collection and processing of material* – Irina Yu. Mukatova, Aurini S. Serikova

*Approval of the final version of the article* – Sergey N. Avdeev, Galiya S. Nuralieva

### **Информация об авторах:**

**Мукатова Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии, иммунологии, Медицинский университет Астана; 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49а; mukatovair@mail.ru

**Серикова Аурины Сериковна**, магистр медицины, пульмонолог, Многопрофильный медицинский центр Green Clinic; 020000, Республика Казахстан, Астана, ул. Хусейн Бен Талал, д. 25/1

**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

**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; serg\_avdeev@list.ru

### **Information about the authors:**

**Irina Yu. Mukatova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Internal Illnesses with a course of Nephrology, Hematology, Allergology, Immunology, Astana Medical University; 49a, Beibitshilik St., Astana, 010000, Republic of Kazakhstan; mukatovair@mail.ru

**Aurini S. Serikova**, Master of Medicine, Pulmonologist, Multidisciplinary Medical Center Green Clinic; 25/1, Hussein Bin Talal St., Astana, 020000, Republic of Kazakhstan

**Galiya S. Nuralieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

**Sergey N. Avdeev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; serg\_avdeev@list.ru

# Возрастные особенности выбора ингаляторов у детей и подростков с бронхиальной астмой и другими заболеваниями органов дыхания

Е.Г. Фурман<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>, furman1@yandex.ru

Е.А. Хузина<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0901-7944>, eka-khuzina@yandex.ru

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

<sup>2</sup> Краевая детская клиническая больница; 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 22

## Резюме

Ингаляционный путь доставки лекарственных препаратов представляется наиболее логичным при заболеваниях органов дыхания. Однако важнейшим условием эффективности ингаляционной терапии у детей и подростков наряду с правильным выбором действующего вещества, является подбор оптимального устройства и адекватное выполнение инспираторного маневра. При назначении терапии следует уделять внимание технике ингаляции конкретного больного, а также учитывать вероятность развития побочных эффектов при применении тех или иных устройств. В статье приводятся данные о факторах, влияющих на легочную депозицию препарата, в том числе о внутреннем сопротивлении различных ингаляторов, которое наряду с оценкой инспираторного потока, развиваемого пациентом, имеет наибольшую информативность при выборе устройства. Разбираются наиболее проблемные аспекты доставки препаратов в дыхательные пути у детей младше 5 лет и у пациентов с неадекватной скоростью вдоха. Обсуждаются принципы правильного выполнения ингаляции, необходимые для получения оптимальной респираторной фракции. Известно, что проблема синхронизации вдоха с моментом поступления лекарственного препарата является самой важной при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов, у детей она может быть решена применением спейсера или использованием небулайзеров, преобразующих жидкую форму препарата в аэрозоль с помощью сжатого воздуха. Индивидуальный подбор ингалятора в зависимости от способностей и предпочтений пациента у некоторых категорий больных может значительно повысить эффективность терапии без увеличения дозы лекарственных препаратов. В статье также представлены современные данные по цифровым ингаляторным системам и возможностям применения электронных устройств контроля и использования ингалятора.

**Ключевые слова:** ингаляционная терапия, инспираторное сопротивление, техника ингаляции, дети младше 5 лет, электронные устройства контроля

**Для цитирования:** Фурман ЕГ, Хузина ЕА. Возрастные особенности выбора ингаляторов у детей и подростков с бронхиальной астмой и другими заболеваниями органов дыхания. *Медицинский совет*. 2024;18(9):92–99. <https://doi.org/10.21518/ms2024-200>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Age-related features of the choice of inhalers in children and adolescents with bronchial asthma and other respiratory diseases

Evgeny G. Furman<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>, furman1@yandex.ru

Ekaterina A. Khuzina<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0901-7944>, eka-khuzina@yandex.ru

<sup>1</sup> Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

<sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia

## Abstract

The inhalation way of drug delivery seems to be the most logical for respiratory diseases. However, the most important condition for the effectiveness of inhalation therapy in children and adolescents along with the correct choice of the active substance is the selection of the optimal device and adequate execution of the inspiratory maneuver. When prescribing therapy attention should be paid to the inhalation technique of a particular patient and also take into account the likelihood of side effects when using certain devices. The article provides data on factors affecting the pulmonary deposit of the drug, the internal resistance of various inhalers which have the greatest informativeness for choosing a device along with the assessment of the inspiratory flow rate developed by the patient. The most problematic aspects of drug delivery to the respiratory tract in children under 5 years of age and in patients with inadequate inhalation rate are analyzed. The principles of correct inhalation are discussed which are necessary to obtain an optimal respiratory fraction. It is known that the problem of synchronizing inhalation with the moment of receipt of the drug is the most important when using metered – dose aerosol inhalers. In children this problem

can be solved by using a spacer or using nebulizers that convert the liquid form of the drug into an aerosol using compressor air. Individual selection of an inhaler depending on the abilities and preferences of the patient in some groups of patients can significantly increase the effectiveness of therapy without increasing the dose of medications. The article presents up-to-date data on digital inhaler systems and the possibilities of using electronic devices for monitoring and using the inhaler.

**Keywords:** inhalation therapy, inspiratory resistance, inhalation technique, children under 5 years old, electronic control devices

**For citation:** Furman EG, Khuzina EA. Age-related features of the choice of inhalers in children and adolescents with bronchial asthma and other respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-200>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рациональное поступление лекарственного препарата в нижние дыхательные пути является одним из условий эффективности ингаляционной терапии при бронхиальной астме. В настоящее время доступно несколько различных устройств для доставки препаратов: дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры [1, 2]. Технические особенности различных устройств могут влиять на область осаждения лекарственного средства за счет распределения частиц по размерам, которые они доставляют, или вследствие скорости аэрозоля, производимого устройством [3–6].

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ИНГАЛЯТОРА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

При выборе ингалятора в первую очередь следует ориентироваться на то, какой инспираторный маневр больному легче выполнить: если его вдох быстрый и глубокий, продолжительностью 2–3 сек, следует рассмотреть порошковый ингалятор, если вдох медленный и равномерный, продолжительностью 3–4 сек – аэрозольный.

При использовании ДАИ на доставленную дозу и распределение частиц в дыхательных путях оказывают влияние инспираторный маневр пациента, анатомия его дыхательных путей, а также аэродинамические размеры частиц в аэрозоле, зависящие от физических и химических характеристик ингалятора [7, 8]. В целом доза препарата, высвобожденная из ДАИ, достаточно предсказуема и хорошо воспроизводима [9]. Главные проблемы ДАИ связаны с созданием высокоскоростного потока аэрозоля в течение короткого отрезка времени, что часто приводит к массивной депозиции препарата на задней стенке глотки, в то время как легочная депозиция может составлять 10% отмеренной дозы и меньше [10–12]. Вдох при использовании ДАИ должен быть медленным (продолжаться около 2–3 сек у детей младшего возраста и 4–5 сек у подростков) и максимально глубоким. Также следствием высокой скорости аэрозоля, особенно у детей, является сложность координации маневра с активацией ингалятора. Для преодоления проблемы инерционного отложения лекарственного препарата в верхних дыхательных путях и координации созданы и используются ДАИ, активируемые вдохом, и спейсеры. Использование спейсеров для ДАИ улучшает доставку и (для ингаляторов с ингаляционными кортикостероидами) уменьшает потенциальные побочные

эффекты (дисфонию и орофарингеальный кандидоз). ДАИ со спейсерами остаются незаменимыми для детей в возрасте до 5 лет и у некоторых пациентов с сопутствующей патологией, ограничивающей инспираторное усилие.

Для эффективного использования ДПИ важны генерируемый пациентом инспираторный поток и турбулентность, образующаяся внутри устройства и зависящая от технических характеристик устройства [13, 14]. Столкновение (как частица – частица, так и частица – устройство) и аэродинамические силы инспираторного потока создают дезагломерацию и микродисперсию порошкового препарата для ингаляции и обеспечивают формирование респираторной фракции [15, 16].

Высокая скорость потока способствует формированию более мелких частиц порошка на выходе из устройства. При этом следует помнить, что чем выше инспираторный поток, тем ниже должно быть внутреннее сопротивление ингалятора и, наоборот, при использовании ингаляторов с низким сопротивлением требуемый режим турбулентности может быть достигнут только при повышении инспираторного потока [17]. Именно правильный баланс между этими двумя силами является фактором, обеспечивающим оптимальную дезагрегацию и дисперсию порошка, и, соответственно, клиническую эффективность. На практике типичные пассивные ДПИ имеют пороговое значение скорости потока, ниже которого частицы слишком велики для достижения периферических отделов бронхов и осаждаются внеторакально. Многие ДПИ, преимущественно капсульного типа, создают оптимальное распределение частиц по размерам только при скорости потока 60–90 л/мин.

Все больные, независимо от того, какой ингалятор им назначен, должны задерживать дыхание после вдоха. Это связано с тем, что в крупных дыхательных путях воздух движется турбулентно со скоростью около 0,7 м/сек [17], большинство частиц при такой скорости потока сталкиваются со стенками бронхов, в периферические дыхательные пути поступают только небольшие по размерам и массе частицы. В малых дыхательных путях воздух движется ламинарно со скоростью от 2 см/сек и частицы медленно осаждаются под воздействием силы тяжести, что требует времени.

Небулайзеры производят аэрозоль, который покидает устройство на низкой скорости, что предотвращает осаждение частиц во внегрудной области. Однако некоторые небулайзеры производят достаточно полидисперсные по размерам частицы и наиболее крупные из них могут откладываться в центральных дыхательных путях. Некоторые из новых дозированных ингаляторов производят меньший гранулометрический состав аэрозоля (1–3 мкм), что

позволяет частицам проходить через область рта и горла и достигать периферических отделов бронхиального дерева [18, 19]. Например, устройство Респимат™ имеет свойства аэрозоля, аналогичные небулайзеру, и при этом характеризуется портативностью дозированных ингаляторов.

Также следует помнить, что способность и желание пациента правильно использовать предложенный ингалятор может определяться такими факторами, как физическая ловкость, координация, скорость вдоха и когнитивный статус [20].

Выбор системы доставки в каждом конкретном случае должен основываться на индивидуальных особенностях и предпочтениях пациента, основные характеристики которых представлены в *табл. 1*.

Для разных типов ингаляторов требуются разные техники ингаляции, поэтому желательно избегать назначения ДАИ и ДПИ одному и тому же пациенту [21]. Всегда следует помнить, что в тех случаях, когда требуется одновременное назначение более чем одного лекарства, предпочтительнее использовать один (комбинированный) ингалятор, чем несколько<sup>1</sup>.

## ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ВЫБОРА ИНГАЛЯТОРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНСПИРАТОРНОГО МАНЕВРА

Выбор ингаляционного устройства можно проводить и по схеме клинической эффективности в зависимости от скорости вдоха. С этой целью можно использовать измерение пиковой инспираторной скорости воздушного потока [22, 23], создаваемого пациентом (максимальной скорости вдоха). Для этого может применяться пикфлоуметр инспираторного потока (вдоха) (*рис. 1*).

<sup>1</sup> GINA Main Report – Global Initiative for Asthma – GINA 2023. Available at: www.ginasthma.org.

● **Таблица 1.** Индивидуальные особенности техники ингаляции, влияющие на депозицию лекарственных препаратов и выбор ингалятора

● **Table 1.** Individual features of the inhalation technique that affect the deposit of medicines and the choice of an inhaler

Критерий	Резервуарный порошковый ингалятор – турбухалер	Резервуарный порошковый ингалятор – аккухалер	Резервуарный порошковый ингалятор – спиромакс	Капсульный порошковый ингалятор	Дозированный аэрозольный ингалятор под давлением
Подготовка устройства	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Требует значительных дополнительных усилий, точности и аккуратности	Встряхнуть перед использованием
Положение во время ингаляции	С наклоном головы вперед	С приподнятым подбородком	Не влияет	С наклоном головы вперед	Не следует наклонять голову вперед
Особенности вдоха пациента	Быстрый глубокий вдох 2–3 сек	Быстрый глубокий вдох 2–3 сек	Быстрый глубокий вдох 2–3 сек	Очень долгий и глубокий вдох – 4 сек или 2 последовательных вдоха подряд	Медленный и равномерный вдох – 3–4 сек без дополнительного усилия
Инспираторное усилие	Необходимо для уменьшения размера частиц до оптимальной фракции	Не влияет на размер частиц	Не влияет на размер частиц	Необходимо для уменьшения размера частиц до оптимальной фракции	Чрезмерное инспираторное усилие уменьшает депозицию
Объем вдоха	Не влияет на депозицию	Не влияет на депозицию	Не влияет на депозицию	Требует глубокий вдох – до 4 л	Спокойный глубокий вдох без дополнительного усилия значительно повышает легочную депозицию
Особенности использования	–	–	–	Требует визуальный контроль капсулы и повторный вдох при необходимости	Необходима хорошая координация «рука – вдох» или использование спейсера

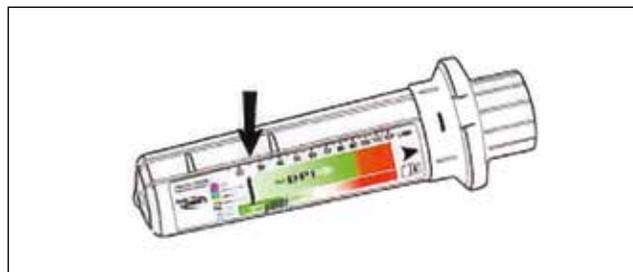
Примечание. При использовании всех типов ингаляторов для достижения оптимальной легочной депозиции необходима задержка дыхания после вдоха до 10 сек.

Пикфлоуметр инспираторного потока позволяет подобрать наиболее эффективную систему доставки для каждого конкретного пациента. Пациент делает вдох через измерительный прибор с последующей оценкой достигнутой скорости вдоха [23], которая соотносится с подходящим уровнем сопротивления подбираемого ингалятора. Установлено, что при применении ДПИ значения в пределах 30–90 л/мин обычно считаются показателем клинической эффективности. Для ДАИ предпочтительны значения 20–60 л/мин. С целью подбора системы доставки с учетом измеренной скорости вдоха пациента может использоваться схема диапазона сопротивления ингаляторов [14, 18, 24] (*рис. 2*).

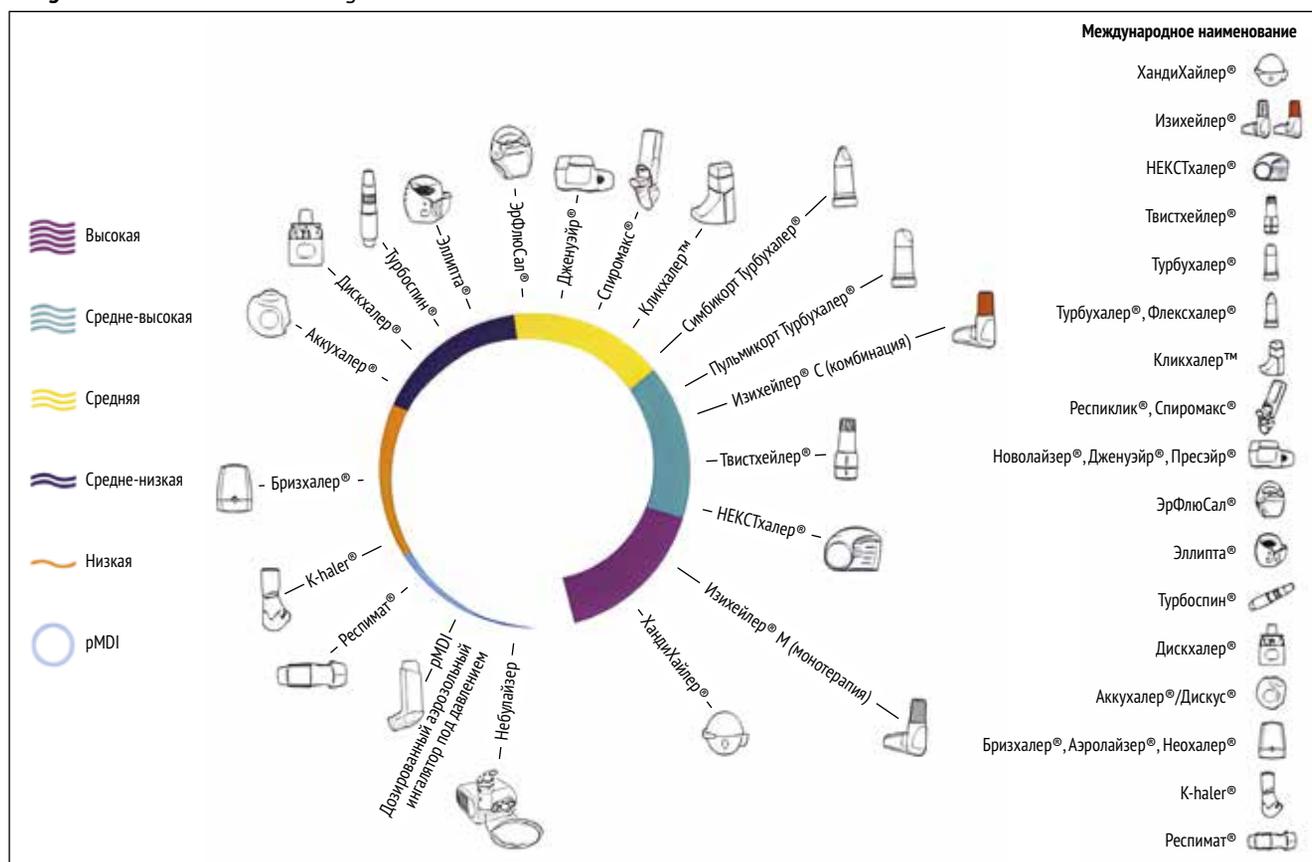
Различные типы ингаляционных систем доставки лекарственных препаратов для лечения заболеваний органов дыхания представлены в *табл. 2*.

При обострении заболевания эмпирически следует выбирать компрессорные и МЕШ-небулайзеры, ингаляторы с низким диапазоном сопротивления (ДАИ со спейсером), с последующим переходом на ингаляторы с большим диапазоном сопротивления.

- **Рисунок 1.** Пикфлоуметр инспираторного потока
- **Figure 1.** Inspiratory flow pear flowmeter



● **Рисунок 2.** Диапазон сопротивления ингаляторов  
 ● **Figure 2.** Inhaler resistance range



Примечание. Все товарные знаки и наименования являются собственностью их владельцев, подробнее смотрите в инструкции по применению.

## ВЫБОР И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГАЛЯТОРА У ДЕТЕЙ 5 ЛЕТ И МЛАДШЕ

Ингаляционная терапия является краеугольным камнем лечения бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше. Большинство известных средств доставки были созданы для взрослых пациентов и часто не учитывают анатомо-физиологические особенности дыхательных путей у детей. В частности, размеры полости рта у детей значительно меньше, чем у взрослых, гортань располагается выше, просвет дыхательных путей меньше, все эти факторы существенно повышают сопротивление [25, 26]. Кроме того, в первые годы жизни дети не способны вдыхать через рот, а при ингаляции через лицевую маску значительная часть препарата задерживается в полости носа. При этом единственно возможная ингаляционная техника у детей раннего возраста – это спокойное дыхание.

Для детей в возрасте 5 лет и младше предпочтительной системой доставки является небулайзер (особенно в остром периоде заболевания), также может быть использован ДАИ со спейсером с лицевой маской или без нее (в зависимости от возраста ребенка). Спейсеры значительно различаются между собой по объему (от 113 до 750 мл), форме (цилиндрические, конические, сферические), материалу (пластик, поликарбонат, металл), наличию или отсутствию клапанов, виду интерфейса (маска, загубник). Доза лекарственного препарата, доставленного в бронхи, может значительно различаться при использовании разных спейсеров, это

следует учитывать при переходе от одного спейсера к другому. Детям до 5 лет можно использовать спейсеры всех размеров, но для детей раннего возраста предпочтительнее использовать спейсер меньшего объема (< 350 мл). Однонаправленные клапаны сохраняют аэрозольное облако внутри системы в течение некоторого времени, что позволяет выполнить несколько вдохов из устройства, металлические спейсеры в сравнении с пластиковыми обладают антистатическими свойствами, т.е. не вызывают повышенного осаждения частиц аэрозоля на своей поверхности. Оптимальное количество вдохов, необходимых для опорожнения спейсера, зависит от дыхательного объема ребенка, а также от мертвого пространства и объема спейсера. Как правило, 5–10 вдохов достаточно для получения необходимой дозы.

Однако в условиях реальной практики для ингаляционной терапии у детей младше 5 лет используются небулайзеры [27, 28]. Небулайзер создает активный поток частиц, который достигает дыхательных путей хотя бы частично даже в том случае, когда маска неплотно прилегает к лицу ребенка. Как только ребенок может делать ингаляции через мундштук, для увеличения легочной депозиции и уменьшения риска развития побочных эффектов, следует отказаться от применения лицевой маски, особенно для доставки ингаляционных кортикостероидов. Всегда необходимо помнить и следовать процедурам инфекционного контроля при использовании небулайзера.

Рекомендации по выбору ингаляционного устройства у детей суммированы и представлены в табл. 3.

- **Таблица 2.** Различные типы ингаляторов и доставляемые препараты, разрешенные к применению у детей и подростков\*
- **Table 2.** Various types of inhalers and delivered medications approved for use in children and adolescents\*

Ингалятор	МНН	Торговое название, владелец РУ	Показания, возрастные ограничения
pMDI / Дозированный аэрозольный ингалятор под давлением	Сальбутамол 100 мкг/доза, 200 доз	Вентолин, ГлаксоСмитКляйн трейдинг, Россия; Сальбутамол, Алвилс, Россия, Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко, Россия, Алтайвитамины, Россия	Терапия обострений бронхиальной астмы, ХОБЛ, хронический бронхит. С 2 лет
	Флутиказон 125 мкг/доза, 60 и 120 доз; флутиказон 250 мкг/доза, 60 и 120 доз	Фликсотид, ГлаксоСмитКляйн трейдинг, Россия	Базисная терапия бронхиальной астмы. С 1 года
	Салметерол + Флутиказон 25 мкг + 125 мкг/доза, 120 доз	Респисальф Эйр, ПСК Фарма, Россия; Серетид, ГлаксоСмитКляйн трейдинг, Россия	Базисная терапия бронхиальной астмы, ХОБЛ. С 4 лет
	Салметерол + флутиказон 25 мкг + 50 мкг/доза, 120 доз	Салтиказон-аэронатив, Фарментал групп, Россия; Сальмекорт, Гленмаркфармасьютикал, Индия	Базисная терапия бронхиальной астмы. С 12 лет
pMDI / Дозированный аэрозольный ингалятор под давлением	Формотерол + Будесонид 80 + 4,5 мкг/доза, 120 доз; 160 мкг + 4,5 мкг/доза, 120 доз	СимбикортРапихалер, Астразенека АБ, Швеция	Базисная терапия и терапия приступного периода бронхиальной астмы, ХОБЛ. С 6 лет для дозировки 80 + 4,5 мкг/доза. С 12 лет для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг/доза. Возможно использование устройства Рапихалер® со спейсером, что позволяет увеличить доставку препарата в легкие
	Беклометазон 100 мкг/доза, 200 доз	Беклоспир, Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга, Россия	Базисная терапия бронхиальной астмы. С 4 лет
	Циклесонид 80 мкг/доза, 60 и 120 доз; 160 мкг/доза, 60 и 120 доз	Альвеско, Астразенека АБ, Швеция	Базисная терапия бронхиальной астмы. С 6 лет
pMDI / Дозированный аэрозольный ингалятор под давлением	Ипратропия бромид + фенотерол 20 мкг + 50 мкг/доза, 200 доз	Беродуал Н, Берингерингельхайм интернешнл, Германия	Симптоматическое лечение бронхиальной астмы, ХОБЛ, хронический обструктивный бронхит. С 6 лет
	Тиотропия бромид, раствор для ингаляций 2,5 мкг/доза	Спирива-респимат, Берингерингельхайм, Германия	Базисная терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ. С 6 лет.
Breezhaler / бризхалер	Препарат для поддерживающей терапии ХОБЛ. С 18 лет		
Accuhaler / аккухалер	Салметерол + флутиказон, порошок для ингаляций, дозированный 50 + 100 мкг/доза	Салметерол + флутиказон, порошок для ингаляций, дозированный 50 + 100 мкг/доза	Базисная терапия бронхиальной астмы. С 12 лет
Diskhaler / дискхалер	Занамибир, порошок для ингаляций дозированный 5 мг/доза	Реленза, ГлаксоСмитКляйн, Россия	Лечение и профилактика инфекции, вызванной вирусом гриппа типа А и В, у детей старше 5 лет и взрослых
Ellipta / эллипта	Вилантерол + флутиказон, порошок для ингаляций дозированный 22 + 184 мкг/доза	РеллварЭллипта, ГлаксоСмитКляйн, Россия	Базисная терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ. С 12 лет
GenuAir / дженуэйр	Препарат для поддерживающей терапии ХОБЛ. С 18 лет		
Spiromax / спиромакс	Будесонид + формотерол, порошок для ингаляций дозированный 160 + 4,5 мкг/доза, 320 + 9 мкг/доза	ДуоРеспСпиромакс, ТеваФармасьютикал, Израиль	Базисная терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ. С 12 лет для формы выпуска 160/4,5 мкг/доза. С 18 лет для формы выпуска 320/9 мкг/доза
TurbuhalerS (Symbicort) / турбухалер (симбикорт)	Будесонид + формотерол, порошок для ингаляций дозированный 80 мкг + 4,5 мкг/доза, 160 мкг + 4,5 мкг/доза	СимбикортТурбухалер, Астразенека АБ, Швеция	Для дозировки 80/4,5 мкг/доза – базисная терапия бронхиальной астмы. Для дозировки 160/4,5 мкг/доза – базисная терапия и терапия приступного периода бронхиальной астмы, ХОБЛ. С 6 лет для дозировки 80 мкг + 4,5 мкг/доза. С 12 лет для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг/доза
Turbuhaler (Pulmicort) / турбухалер пульмикорт	Будесонид, порошок для ингаляций дозированный 100 мкг/доза	ПульмикортТурбухалер, Астразенека АБ, Швеция	Базисная терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ. С 6 лет
NEXThaler / некстхалер	Препарат для поддерживающей терапии ХОБЛ. С 18 лет		
Handihaler / хандихалер	Препарат для поддерживающей терапии ХОБЛ. С 18 лет		

\*Сетевое издание «Регистр лекарственных средств России РЛС». Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/products/rls-spravocnik-lekarstv-21>.

- **Таблица 3.** Выбор типа ингалятора в зависимости от возраста
- **Table 3.** Choosing the type of inhaler depending on age

Ингаляционное устройство	До 4 лет	4–6 лет	7 лет и старше
Небулайзер. До 3 лет: небулайзер с маской для лица	+	+	+
ДАИ + спейсер небольшого объема До 3 лет: ДАИ + специальный спейсер с лицевой маской	+	-	-
ДАИ + спейсер большого объема (750 мл)	-	+	+
ДПИ	-	+	+
ДАИ	-	-	+

### ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ИНГАЛЯТОРА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

При ожирении у детей может снижаться функциональная остаточная емкость легких и отмечаться умеренное снижение диффузионной способности. Также отмечено уменьшение соотношения объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) [29]. Избыточный вес детей может ассоциироваться с уменьшением легочных объемов [30–32].

Было установлено [33], что дисфункция дыхательной мускулатуры в виде снижения ее силы (80% от норматива) наблюдается у пациентов с ожирением, предъявляющих жалобы на одышку: у 44% обследованных по показателю максимального инспираторного давления на уровне ротовой полости (MIP) и у 38% по показателю максимального экспираторного давления на уровне ротовой полости (MEP). Частота выявленных нарушений нарастала по мере увеличения ИМТ.

Установлена взаимосвязь между показателями силы дыхательной мускулатуры и спирометрическими данными [33]: показатель MEP коррелировал с ФЖЕЛ ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), слабо коррелировал с ОФВ1 ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ); ИМТ обратно коррелировал с MIP ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Установленные корреляции указывают на то, что снижение показателя силы экспираторной мускулатуры, возможно, связано с уменьшением легочных объемов, в том числе из-за отложения жировой ткани. При спирографическом исследовании у 13% детей с ожирением отмечалось снижение показателя ФЖЕЛ. Сила инспираторной дыхательной мускулатуры уменьшалась по мере увеличения ИМТ.

Несостоятельность инспираторных мышц приводит к проблемам при использовании дозированных ингаляторов: известно, что при низком воздушном потоке вдоха снижается поступление лекарственных средств в периферические отделы респираторного тракта. Снижение силы инспираторной дыхательной мускулатуры способно уменьшать эффективность ингаляционной терапии, например у больных с ожирением и бронхиальной астмой [34, 35]. При лечении детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением целесообразно использовать ингаляторы с низким диапазоном сопротивления (*рис. 1*): ДАИ со спейсером, небулайзеры, устройство Респимат™.

### ЦИФРОВЫЕ ИНГАЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ И ЭЛЕКТРОННЫЕ УСТРОЙСТВА КОНТРОЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯТОРА

В настоящее время у детей и подростков могут применяться различные электронные устройства для оценки состояния [36], а также контроля использования ингалятора.

Дополнительные электронные мониторы приверженности, которые можно прикрепить к существующим ингаляторам для получения отметки времени для каждой дозы ингалятора, доступны уже более 25 лет. Новые цифровые ингаляторные системы могут обеспечить автоматический и непрерывный мониторинг дозы, применение и технику ингаляции без дополнительной нагрузки на пациентов или вмешательства в их обычное использование ингалятора [37–39]. Данные с этих перезаряжаемых устройств можно загружать в электронном виде через физические соединения, беспроводной Интернет или Bluetooth® для формирования записи о постоянном использовании и эффективности ингалятора пациентом [40]. Эта информация может позволить персонализировать вмешательства и обеспечить мгновенную обратную связь с пациентами. Однако, несмотря на то что многие новые устройства могут отслеживать срабатывание и напоминать о приеме лекарств, большинство из них не оценивают технику ингаляции.

Дигихалер (Digihaler™) – это электронный многодозовый дозатор ДПИ с полностью интегрированными цифровыми датчиками. Он получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов (Food and Drug Administration – FDA) и медикаментов как ProAir™ Digihaler (сульфат альбутерола) у детей с 4-летнего возраста, ArmonAir™ Digihaler (пропионат флутиказона) и AirDuo™ Digihaler (салметерол, пропионат флутиказона) с 12 лет<sup>2</sup>.

Дигихалер™ позволяет оценить время использования ингалятора, пиковую скорость вдоха, время пиковой скорости вдоха, объем и продолжительность вдоха. В одном пилотном исследовании у взрослых была показана его способность прогнозировать обострения астмы [41]. Система проверки работоспособности пропеллера датчика ингалятора измеряет дату, время и количество принятых доз. Кроме того, приложение Asthma Health Platform оценивает место использования ингалятора с помощью технологии Global Positioning System (GPS), текущую погоду, количество пыльцы, загрязнение воздуха, а также самоотчет о симптомах и провоцирующих факторах астмы. Эта портативная технология способствует улучшению контроля бронхиальной астмы, она показала высокую приемлемость среди пациентов (детей и взрослых) [42].

Разработано решение Hailie™, ранее известное как платформа SmartInhaler™. Датчик ингалятора измеряет дату, время, количество включений ингалятора и количество пропущенных доз. Приложение Hailie™ оценивает соблюдение режима лечения и напоминает о ежедневном приеме лекарств. Этот датчик продемонстрировал высокую приемлемость для пользователей и эффективность в повышении приверженности лечению у детей и взрослых [43, 44].

<sup>2</sup> Teva Pharmaceuticals: ProAir® Digihaler®, ArmonAir® Digihaler®, AirDuo® Digihaler®. Available at: <https://www.digihaler.com>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в распоряжении врача имеются различные варианты устройств для доставки препаратов в дыхательные пути, тем не менее подбор ингалятора для конкретного пациента в некоторых случаях вызывает трудности. Для обеспечения наибольшей концентрации лекарственного препарата непосредственно в месте патологического процесса выбор устройства должен быть осознанным и зависеть от анатомо-физиологических и фенотипических особенностей конкретного пациента. Также важна максимальная простота и понятность для больного. Способность и желание пациента правильно использовать назначенный ингалятор являются определяющими для достижения целей лечения бронхиальной астмы. Дети имеют плохую координацию вдоха и активации ингалятора, что ограничивает использование дозированных аэрозольных ингаляторов, в то же время использование порошковых ингаляторов, требующих соответствующего инспираторного потока, также может быть затруднительным. При выборе ингалятора следует ориентироваться на то, какой из типов инспираторного маневра больному легче выполнить: быстрый и глубокий или медленный и равномерный. Для детей в возрасте до 5 лет единственными устройствами, способными обеспечить адекватную доставку препаратов, являются

небулайзеры и ДАИ со спейсером. Дети старше 6 лет уже могут использовать ДПИ или ДАИ, активируемые вдохом. К 12–14 годам депозиция препаратов достигает обычных для взрослых значений, однако, у особых групп пациентов со сниженным инспираторным потоком, в частности при ожирении, она может быть недостаточной, что ограничивает использование порошковых ингаляторов с низким внутренним сопротивлением. Тем не менее, порошковые ингаляторы капсульного типа – неудачный выбор для детей в любом возрасте. Для оценки пикового инспираторного давления существует относительно простой прибор – пикфлоуметр инспираторного потока, использование которого может помочь подобрать оптимальное устройство для больного. Существуют новые цифровые ингаляторные системы, способные обеспечить автоматический и непрерывный мониторинг дозы, применения и техники ингаляции. Практикующему врачу важно понимать технические характеристики различных ингаляционных систем доставки, соотносить их с возрастом и фенотипическими особенностями пациента, обучать и постоянно контролировать правильность выполнения маневра, особенно при оценке степени контроля и необходимости усиления базисной терапии.



Поступила / Received 22.09.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2024  
Принята в печать / Accepted 12.04.2024

## Список литературы / References

1. Колосова НГ, Геппе НА. Ингаляционная терапия в педиатрии: от фундаментальной науки к практическому использованию. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(3):66–68. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ymcqtj>. Kolosova NG, Geppe NA. Inhalation therapy in pediatrics: from basic science to practical use. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(3):66–68. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ymcqtj>.
2. Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Мизерницкий ЮЛ, Ревякина ВА (ред.) *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <https://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
3. Virchow JC. Guidelines versus clinical practice – which therapy and which device? *Respir Med*. 2004;98(Suppl B):S28–S34. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.07.012>.
4. Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaildone GC (eds). *Drug Delivery to Lung*. Boca Raton: CRC Press; 1999. 536 с. <https://doi.org/10.1201/b14022>.
5. Capstick TG, Clifton JJ. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(1):91–103. <https://doi.org/10.1586/ers.11.89>.
6. Häussermann S, Sommerer K, Scheuch G. Regional Lung Deposition: *In Vivo* Data. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2020;33(6):291–299. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.29032.sh>.
7. Lavorini F. The challenge of delivering therapeutic aerosols to asthma patients. *ISRN Allergy*. 2013;2013:102418. <https://doi.org/10.1155/2013/102418>.
8. Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Moren F, Clarke SW. Improvement of pressured aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax*. 1984;39(12):935–941. <https://doi.org/10.1136/thx.39.12.935>.
9. Hirst PH, Pitcairn GR, Weers JG, Tarara TE, Clark AR, Dellamary LA et al. In vivo lung deposition of hollow porous particles from a pressurized metered dose inhaler. *Pharm Res*. 2002;19(12):258–264. <https://doi.org/10.1023/a:1014482615914>.
10. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroid for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000;117(2):542–550. <https://doi.org/10.1378/chest.117.2.542>.
11. Newman SP. Aerosol generation and delivery systems. *Respir Care*. 1991;36(9):939–951. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10145539/>.
12. Hamm GR, Backstrom E, Brulls M, Nilsson A, Strittmatter N, Andren PE et al. Revealing the regional localization and differential lung retention of inhaled compounds by mass spectrometry imaging. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2020;33(1):43–53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364961/>.
13. Crowder TM, Donovan MJ. Science and technology of dry powder inhalers. In: Smyth HDC, Hickey AJ. (eds). *Controlled Pulmonary Drug Delivery*. New York, NY: Springer; 2011, pp. 203–222. [https://doi:10.1007/978-1-4419-9745-6\\_9](https://doi:10.1007/978-1-4419-9745-6_9).
14. De Boer AH, Hagedoorn P, Hoopentocht M, Buttini F, Grasmeyer F, Frijlink HW. Dry powder inhalation: past, present and future. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(4):499–512. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27534768/>.
15. Richter K. Successful use of DPI systems in asthmatic patients – key parameters. *Respir Med*. 2004;98 Suppl B:S22–S27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.07.013>.
16. Horvath A, Balashazy I, Tomisa G, Farkas A. Significance of breath – hold time in dry powder aerosol drug therapy of COPD patients. *Eur J Pharm Sci*. 2017;104:145–149. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.03.047>.
17. Авдеев СН, Айсанов ЗР. Новые перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2020;30(4):473–484. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484>. Avdeev SN, Aisanov ZR. The new prospects of the inhalation therapy for bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2020;30(4):473–484. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484>.
18. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310878/>.
19. Brand P, Meyer T, Weuthen T, Timmer W, Berkel E, Wallenstein G et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(10):1335–1341. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625157/>.
20. Lavorini F, Levy ML, Corrigan C, Crompton G. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. 6) Training tools for inhalation devices. *Prim Care Respir J*. 2010;19(4):335–341. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21049263/>.
21. Brocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001; 323:896. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7318.896>.
22. Mahler DA. Peak Inspiratory Flow Rate as a Criterion for Dry Powder Inhaler Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(7):1103–1107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481631/>.
23. Sanders MJ. Guiding Inspiratory Flow: Development of the in-check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm Med*. 2017;2017:1495867. <https://doi.org/10.1155/2017/1495867>.
24. Pedersen S, Dubus JC, Crompton G. Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J*. 2010;19(2):209–216. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2010.00043>.
25. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P et al. ERS/ISAM task force consensus statement. *Eur Respir J*. 2011;erj01664-2010.

- Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2011/02/11/09031936.00166410>.
26. Фурман ЕГ, Хузина ЕА, Репецкая МН. Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции. *Доктор.Ру*. 2020;19(10):42–47. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-42-47>.
  - Furman EG, Khuzina EA, Repetskaya MN. Bronchial asthma in children amidst the novel coronavirus infection. *Doctor.Ru*. 2020;19(10):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-42-47>.
  27. Тепле НА, Колосова НГ, Зайцева ОВ, Захарова ИН, Заплатников АЛ, Мизерницкий ЮЛ и др. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов педиатрического респираторного общества). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):125–132. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-124-132>.
  - Geppe NA, Kolosova NG, Zaytseva OV, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Mizernitskiy YuL et al. Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. Place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the Council of experts of the Pediatric respiratory society). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):125–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-124-132>.
  28. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlson KH, Custovic A, Gern G, Lemanske R et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–997. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x>.
  29. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, Jaensch A, Strachan DP, Nagel G. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e113996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113996>.
  30. Durbin C, Egan R, Gervasi K, Nadeau N, Neal E, Reich S, Gregory T. The effects of obesity on pulmonary function in children. *JAAPA*. 2017;30(9):30–33. <https://doi.org/10.1097/O1.JAA.0000522135.76069.e9>.
  31. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract*. 2004;58(6):573–580. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311557/>.
  32. Robinson PD. Obesity and its impact on the respiratory system. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(3):219–226. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.06.003>.
  33. Фурман ЕГ, Ярулина АМ, Софронова ЛВ. Состояние функции внешнего дыхания и дыхательной мускулатуры у детей с ожирением. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(2):143–147. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i2/1276>.
  - Furman EG, Yarulina AM, Sofronova LV. Lung function and respiratory muscle strength in obese in children. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(2):143–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v12i2/1276>.
  34. Авдеев СН. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. *Пульмонология и аллергология*. 2008;(4):12–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sily-dyhatelnyh-myshts-v-klinicheskoy-praktike/viewer>.
  - Avdeev SN. Assessment of respiratory muscle strength in clinical practice. *Pulmonologia i Allergologia*. 2008;(4):12–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sily-dyhatelnyh-myshts-v-klinicheskoy-praktike/viewer>.
  35. Овсянников ДЮ. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):100–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-100-106>.
  - Ovsyannikov DYu. Challenges and errors in the diagnosis and treatment of asthma in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-100-106>.
  36. Калинина НМ, Фурман ЕГ, Соколовский ВЛ. Использование портативного детектора свистящих хрипов у детей для диагностики синдрома бронхиальной обструкции. *Пермский медицинский журнал*. 2022;39(2):86–92. <https://doi.org/10.17816/pmj39286-92>.
  - Kalinina NM, Furman EG, Sokolovskiy VL. Diagnostics of bronchial obstruction syndrome with portal wheezing detector in children. *Perm Medical Journal*. 2022;39(2):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj39286-92>.
  37. Chrystyn H, Audibert R, Keller M, Quaglia B, Vecellio L, Roche N. Real-life inhaler adherence and technique: Time to get smarter! *Respir Med*. 2019;158:24–32. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.008>.
  38. Greene G, Costello RW. Personalizing medicine – could the smart inhaler revolutionize treatment for COPD and asthma patients? *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16(7):675–677. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31177857/>.
  39. Blakey JD, Bender BG, Dima AL, Weinman J, Safioti G, Costello RW. Digital technologies and adherence in respiratory diseases: the road ahead. *Eur Respir J*. 2018;52:1801147. <https://doi.org/10.1183/13993003.01147-2018>.
  40. Hew M, Reddel HK. Integrated adherence monitoring for inhaler medications. *JAMA*. 2019;321:1045–1046. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1289>.
  41. Safioti G, Granovsky L, Li T, Reich M, Cohen S, Hadar Y et al. A predictive model for clinical asthma exacerbations using albuterol eMDPI (ProAir Digihaler): a twelve-week, open-label study. *Iproc*. 2019;5(1):e15173. Available at: <https://www.iproc.org/2019/1/e15173>.
  42. Merchant RK, Inamdar R, Quade RC. Effectiveness of population health management using the propeller health asthma platform: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):455–463. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.022>.
  43. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audio-visual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):811–816. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.700>.
  44. Foster JM, Smith L, Usherwood T, Sawyer SM, Rand CS, Reddel HK. The reliability and patient acceptability of the SmartTrack device: a new electronic monitor and reminder device for metered dose inhalers. *J Asthma*. 2012;49(6):657–662. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.684253>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Г. Фурман  
 Написание текста – Е.Г. Фурман, Е.А. Хузина  
 Обзор литературы – Е.Г. Фурман, Е.А. Хузина  
 Редактирование – Е.Г. Фурман, Е.А. Хузина  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Г. Фурман

### Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniy G. Furman  
 Text development – Evgeniy G. Furman, Ekaterina A. Khuzina  
 Literature review – Evgeniy G. Furman, Ekaterina A. Khuzina  
 Editing – Evgeniy G. Furman, Ekaterina A. Khuzina  
 Approval of the final version of the article – Evgeniy G. Furman

### Информация об авторах:

**Фурман Евгений Григорьевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; [furman1@yandex.ru](mailto:furman1@yandex.ru)

**Хузина Екатерина Александровна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 22; [eka-khuzina@yandex.ru](mailto:eka-khuzina@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Evgeniy G. Furman**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; [furman1@yandex.ru](mailto:furman1@yandex.ru)

**Ekaterina A. Khuzina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; Pulmonologist, Regional Childrens Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia; [eka-khuzina@yandex.ru](mailto:eka-khuzina@yandex.ru)

## Важность онконастороженности при дифференциальной диагностике воспалительных изменений в легких

М.Ф. Петрухнова, О.О. Воронкова<sup>✉</sup>, voronkova.oo@gmail.com, О.Е. Буянова, О.Н. Антюфеева, Камалова А.Э., М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков

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

### Резюме

В данной статье описан клинический случай рака легкого, симптоматика которого длительное время расценивалась как проявление пневмонии; раскрыты этапы диагностического поиска от первых симптомов рака до радикального лечения. Одновременно у пациентки была диагностирована моноклональная гаммапатия неясного значения, что на этапе дифференциальной диагностики позволяло предположить развитие синхронного рака – рака легкого и дебют множественной миеломы (ММ). Проанализирован ряд литературных источников, по итогам анализа установлено, что на данный момент в мире описано шесть случаев развития синхронного рака легких и ММ, в большинстве из которых возраст больных был меньше 70 лет, что указывает на относительно раннее развитие ММ. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики пневмонии и рака легкого, подчеркивается важность раннего выявления злокачественного новообразования (особенно на амбулаторном этапе). Установлено, что в ряде случаев пневмония может маскировать рак, особенно характерно выявление неоплазии после диагностирования пневмонии верхнедолевой локализации. Высказано предположение о возможной общности патогенеза рака легкого и ММ, связанной с интенсивной экспрессией CD38, приведен пример положительного клинического эффекта на нерезектабельный рак легкого при применении даратумумаба (моноклональное антитело, блокирующее CD38, применяется в терапии ММ). В то же самое время представляется очень интересным выявленное наблюдение сочетанного развития онкологических заболеваний, поскольку у пациентов с разными видами рака, как правило, каждая опухоль имеет тенденцию к последовательному развитию. Однако наш случай проанализирован в сравнении с данными литературы со случаями сочетанного развития множественной миеломы и рака легких одновременно. При этом были выделены общие гены и связанные патогенезы прогрессирования двух типов опухолей за счет активации экспрессии гена-концентратора митохондриальной транс-2-еноил-КоА-редуктазы (MECR).

**Ключевые слова:** моноклональная гаммапатия, рак легкого, пневмония, дифференциальная диагностика, CD38, коморбидность, множественная миелома, синхронный рак

**Для цитирования:** Петрухнова МФ, Воронкова ОО, Буянова ОЕ, Антюфеева ОН, Камалова АЭ, Кожевникова МВ, Ильгисонис ИС, Беленков ЮН. Важность онконастороженности при дифференциальной диагностике воспалительных изменений в легких. *Медицинский совет.* 2024;18(9):100–107. <https://doi.org/10.21518/ms2024-077>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The importance of oncological alertness in the differential diagnosis of inflammatory changes in the lungs detected as a result of differential diagnosis of pneumonia

Maria F. Petrukhnova, Olga O. Voronkova<sup>✉</sup>, voronkova.oo@gmail.com, Olga E. Buyanova, Olga N. Antyufeeva, Asiyat E. Kamalova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis, Yuri N. Belenkov

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

### Abstract

This article describes a case of lung cancer, the symptoms of which have long been regarded as manifestations of pneumonia; the stages of diagnostic search from the first symptoms of cancer to radical treatment are revealed. At the same time, the patient was diagnosed with monoclonal gammopathy of unknown significance, which at the stage of differential diagnosis suggested the development of synchronous cancer – lung cancer and the onset of multiple myeloma (MM). A number of literature sources were analyzed, according to the results of the analysis, it was found that at the moment six cases of the development of synchronous lung cancer and MM have been described in the world, in most of which the age of patients was less than 70 years, which indicates a relatively early development of MM. The issues of differential diagnosis of pneumonia and lung cancer are considered; the importance of early detection of malignant neoplasms (especially at the outpatient stage) is emphasized. It has been established that in some cases pneumonia can mask cancer, especially the detection of neoplasia after diagnosing pneumonia of the upper lobe localization. It has been suggested that the pathogenesis of lung cancer and MM associated with intensive expression of CD38 may be common, and an example of a positive clinical effect on unresectable lung cancer with daratumumab is given (CD38-blocking monoclonal antibody used in MM therapy). At the same time, the revealed observation of the combined development of oncological diseases is very interesting, since in patients with different types

of cancer, as a rule, each tumor tends to develop sequentially. However, our case was analyzed in comparison with literature data with cases of concomitant development of multiple myeloma and lung cancer simultaneously. At the same time, common genes and related pathogenesis of progression of two types of tumors were identified due to activation of the expression of the mitochondrial trans-2-enoyl-CoA reductase (MECR) concentrator gene.

**Keywords:** monoclonal gammopathy, lung cancer, pneumonia, differential diagnosis, CD38, comorbidity, multiple myeloma, synchronous cancer

**For citation:** Petrukhnova MF, Voronkova OO, Buyanova OE, Antyufeeva ON, Kamalova AE, Kozhevnikova MV, Ilgisonis IS, Belenkov YuN. The importance of oncological alertness in the differential diagnosis of inflammatory changes in the lungs detected as a result of differential diagnosis of pneumonia. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-077>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пневмония – одна из самых частых патологий в мире. Ежегодно сотни тысяч пациентов обращаются за медицинской помощью с симптомами данного заболевания. Но во всех ли случаях пациенты действительно страдают пневмонией? Что может скрываться под маской этого распространенного заболевания и какие симптомы могут навести на мысль о правильном диагнозе? Практикующему врачу, в особенности на амбулаторном этапе, крайне важно не забывать о возможности редких патологий и нетипичных нозологических сочетаний. Однако наиболее важной целью врача является дифференциальная диагностика пневмонии и злокачественных новообразований легких.

Рак легких занимает значительное место среди всех злокачественных опухолей. Он стабильно удерживает лидирующую позицию по заболеваемости и смертности среди населения. Формирование опухоли в паренхиме легких может приводить к развитию пневмонии, которая будет скрывать опухоль при диагностических исследованиях. Кроме того, пневмония может носить очаговый характер и при использовании лучевых методов диагностики может имитировать очаговое новообразование. По данным D. Shepshelovich et al. было установлено, что в течение первого года после госпитализации в стационар по поводу пневмонии рак легких был диагностирован у 8,14%. При этом имело значение локализация пневмонии – рак чаще развивался у пациентов, перенесших верхнедолевую пневмонию (23,8%) [1]. Также имеет значение гистологический тип опухоли: китайские ученые определили, что наиболее часто именно аденокарцинома имитирует пневмонию при лучевых методах исследования. Был выделен отдельный подтип опухоли – локализованная аденокарцинома легких пневмонического типа (L-PLADC). При ретроспективном сравнении компьютерных томограмм больных с аденокарциномами и пациентов с воспалительным поражением паренхимы легких были выявлены некоторые рентгенологические отличия (утолщение стенок бронхов, участки некроза и утолщение плевры в большей степени характерны для воспалительного процесса) [2]. Однако данные признаки имеют значение только в своей совокупности, ни одно из отличий в отдельности не позволяет исключить онкологический процесс. Именно поэтому дифференцирование воспалительных изменений и неоплазии может вызывать затруднения.

Несмотря на то что механизмы канцерогенеза до конца не изучены, доказана роль иммунных клеток в патогенезе злокачественных новообразований. При злокачественной трансформации иммунных клеток нарушается контроль иммуноредукции рака и других аспектов взаимодействия опухолевых и иммунных клеток. Одним из видов такой трансформации является множественная миелома (ММ). В ряде случаев развитию ММ предшествует длительная персистенция моноклональной гаммапатии, которая в дальнейшем проходит злокачественную трансформацию. Однако нельзя исключить вторичный характер гаммапатии, что отмечается при некоторых состояниях (аутоиммунные заболевания, хронические инфекции).

Представленный нами клинический случай является примером сочетания моноклональной гаммапатии и немелкоклеточного рака легкого, диагностированного у молодой пациентки, демонстрирует важность дифференциальной диагностики при выявлении воспалительных изменений в легких, необходимость онконастороженности при отсутствии положительного эффекта на стандартную терапию. Описывает этапы диагностического поиска и процесс постановки верного диагноза. Оценивает наличие возможных общих этапов патогенеза ММ и рака легкого.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Материалом для исследования являлась медицинская документация пациентки Ж., включающая стационарные карты из отделения пульмонологии УКБ №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова, ОХТО НМИЦ ФПИ. Авторами были проанализированы данные медицинской документации, произведен подбор и оформление результатов лучевых методов исследования. Поиск дополнительных источников литературы производился в базе данных PubMed.

В отделение пульмонологии поступила женщина 50 лет с жалобами на малопродуктивный приступообразный кашель, эпизоды затрудненного свистящего дыхания, одышку при небольшой физической нагрузке (ходьба в пределах квартиры).

Из анамнеза известно, что пациентка имеет длительный стаж курения (более 33 лет), индекс курильщика 35 пачка/лет. С 2019 г. беспокоит подкашливание в дневные часы. В сентябре 2020 г. перенесла COVID-19, на фоне которого отмечала значительное усиление кашля (для исключения поражения паренхимы легких было проведено

КТ органов грудной клетки, по данным которого патологических изменений выявлено не было). В 2021 г. была диагностирована (со слов) левосторонняя пневмония с усилением кашля, по поводу которой проводилась антибактериальная терапия (препараты указать затруднилась), также ингаляционно принимала беродуал с умеренным положительным эффектом. Последние два года отмечает эпизоды повышения температуры тела до 37,1 °С, сопровождающиеся чувством жара. С сентября 2021 г. отметила появление одышки при умеренной физической нагрузке. В начале 2022 г. с жалобами на кашель и одышку обратилась за медицинской помощью по месту жительства. Была проведена КТ органов грудной клетки, где определялось ограниченное затемнение верхней доли левого легкого. Данное состояние было расценено как осумкованный плеврит, проводилась антибактериальная терапия с незначительным положительным эффектом. Постепенное ухудшение состояния началось с весны 2022 г., когда появились эпизоды свистящего дыхания. Консультирована пульмонологом по месту жительства, диагностирована ХОБЛ. С июля 2022 г. прекратила курение. В конце августа кашель усилился, начал носить приступообразный характер, беспокоить в ночные часы, стала нарастать одышка, снизилась толерантность к физической нагрузке. По рекомендации лечащего врача принимала амоксициллин + клавулановую кислоту (в течение 7 дней), ацетилцистеин, тиотропия бромид (прекратила ингаляции после 2 мес. применения ввиду усиления кашля) без значимого эффекта. В ноябре 2022 г. обратилась на консультацию к пульмонологу УКБ №1. На амбулаторном этапе в рамках исключения активного туберкулезного процесса в легких пациентка была консультирована фтизиатром. Был выполнен диаскин-тест, получен отрицательный результат. Данных за активный туберкулез обнаружено не было. Стоит отметить, что анамнестически и при поступлении специфических жалоб, характерных для ММ, не было (геморрагический, оссалгический синдром, патологические переломы, жалобы на полиурию и полидипсию как возможное проявление гиперкальциемии отсутствовали). Пациентка была госпитализирована в стационар для дальнейшего обследования и лечения.

Данные первичного осмотра в отделении: состояние пациентки средней степени тяжести. Температура тела 36,4 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. SatO<sub>2</sub> – 99% при дыхании атмосферным воздухом. ЧДД – 18 в минуту. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание с жестким оттенком, резко ослабленное над областью левого легкого. Тоны сердца ритмичные с ЧСС 102 уд/мин. АД 160/100 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

При поступлении пациентке проводилось исследование ФВД, при котором было выявлено нарушение вентиляции тяжелой степени, ОФВ<sub>1</sub> = 44% от должн. ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ = 53%, генерализованная обструкция, уровень ФЖЕЛ составлял 78% от должн. Положительная реакция на сальбутамол 400 мкг. В клиническом анализе крови обращала на себя внимание относительная

эозинофилия (6,3%), абсолютное количество эозинофилов – 0,38\*10<sup>9</sup>/л. Учитывая жалобы, длительный анамнез курения и данные обследования, был диагностирован overlap-синдром – бронхиальная астма персистирующая, средней степени тяжести, смешанная, неконтролируемая, хроническая обструктивная болезнь легких, GOLD 2B, бронхитический фенотип, обострение.

Была начата терапия бронхообструктивного синдрома в рамках данных заболеваний – будесонид + формотерол, ингаляции ипратропия бромида посредством небулайзера, муколитическая терапия (амброксол), терапия артериальной гипертензии – метопролол.

Пациентка представила МСКТ ОГК от 21.10.2022. При просмотре томограмм изменения были расценены как КТ-признаки ателектаза верхней доли левого легкого (рис. 1). Костно-деструктивные изменения по данным КТ ОГК выявлены не были.

В стационаре выполнялась рентгенография ОГК (24.11.2022), где также определялся ателектаз левого легкого, смещение средостения влево (рис. 2).

Пациентка была консультирована торакальным хирургом, на основании представленного КТ-исследования было сделано предположение о наличии у больной

● **Рисунок 1.** Фрагмент КТ – ателектаз верхней доли левого легкого

● **Figure 1.** CT scan fragment showing left upper lobe atelectasis



● **Рисунок 2.** Рентгенография пациентки до проведения бронхоскопии

● **Figure 2.** Patient's X-rays before bronchoscopy



новообразования дистального отдела левого главного бронха, верхнедолевого бронха. Для уточнения диагноза была выполнена бронхоскопия.

В ходе эндоскопического исследования была выявлена округлая плотноэластическая опухоль с гладкой гиперемированной поверхностью и участком поверхностного некроза белого цвета, почти полностью обтурирующая просвет левого главного бронха на протяжении примерно 2,5 см; взята биопсия. Макроскопически препарат был представлен тканью серовато-коричневого цвета. При микроскопическом исследовании было установлено, что биопсийный материал представляет собой слизистую бронха, частично выстланную многослойным плоским эпителием, под которым отмечается инвазивный рост карциномы из крупных клеток, морфологически более соответствующим плоскоклеточной карциноме без ороговения. Для верификации диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого в клетках опухоли была выявлена интенсивная ядерная экспрессия p63 (Leica, Clone7JUL); отсутствие экспрессии TTF1 (Dako, Clone 8 G7 G3/1) C56 (Dako, Clone M7304) – выявленный иммунофенотип соответствовал плоскоклеточной карциноме.

После выполнения бронхоскопии пациентке было повторно проведено рентгенографическое исследование органов грудной клетки (25.11.2022). На обзорном снимке на фоне прозрачного левого легочного поля в прикорневой зоне определяется округлая тень, примыкающая к верхнедолевому бронху, размерами 2,5 x 4 см с четким контуром, ателектаз был устранен (рис. 3).

При поступлении, по данным лабораторных методов исследования, обращала на себя внимание гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести (гемоглобин – 84 г/л, цветовой показатель – 0,66; средний объем эритроцитов – 71,6 фл), уровень железа сыворотки составлял 6,52 мкмоль/л; ферритин – 13,3 нг/мл. Отмечалась диссоциация между значительным увеличением СОЭ – 75 мм/ч при умеренном повышении СРБ до 7,3 мг/л. Уровень общего белка был в пределах референсных значений (85 г/л), однако объемная доля альбумина

● **Рисунок 3.** Рентгенография пациентки после проведенной бронхоскопии с реканализацией просвета бронха

● **Figure 3.** Patient's X-rays after bronchoscopic recanalization of the bronchial lumen



была снижена до 42%. Креатинин крови был в пределах референсных значений – 71 мкмоль/л. Расчетная СКФ по формуле СКД-EPI – 85 мл/мин. Протеинурия, по данным общего анализа мочи, не определялась. По результатам проведенного электрофореза белка была выявлена моноклональная секрета – 28% (23,8 г/л), повышение гамма-глобулинов до 31,7%, абсолютное количество иммуноглобулина G (IgG) увеличено до 23,14 г/л. Была диагностирована анемия смешанного генеза – железодефицитная + анемия хронических заболеваний. Позже пациентка сообщила, что признаки гипохромной микроцитарной анемии (гемоглобин – 93 г/л), ускорение СОЭ – 68 мм/ч были выявлены еще в сентябре 2021 г., в связи с чем проводилась терапия пероральными препаратами железа в течение 1 мес. без положительного эффекта. Выявленные изменения (анемия, ускорение СОЭ, парапротеинемия) могли рассматриваться как проявления паранеопластического синдрома на фоне карциномы легкого, в то же время нельзя было исключать наличие парапротеинемического гемобластога.

В связи с этим для проведения дифференциально-диагностического поиска пациентка была направлена на консультацию гематолога, была выполнена стерильная пункция с последующим исследованием полученного аспирата. В миелограмме определялось повышение уровня плазматических клеток до 8,5%. Для верификации диагноза была выполнена трепанобиопсия (02.12.2022), при которой выявлена умеренно выраженная межтрабекулярная и с тенденцией к паратрабекулярному расположению очагово-интерстициальная инфильтрация из зрелых плазматических клеток, отмечались двудерные формы, отдельные клетки с морфологией проплазматических. С учетом клинических данных у пациентки была диагностирована моноклональная гаммапатия неясного значения.

По поводу впервые выявленного злокачественного новообразования (центральный рак верхней доли левого легкого с переходом на левый главный бронх (cT3N0Mx)) пациентка была направлена на онкологический консилиум, где было принято решение о выполнении расширенной пневмонэктомии слева. По заключению патологоанатомического исследования операционного материала был скорректирован дооперационный диагноз. При гистологическом исследовании определялся опухолевый узел размером 4,1 x 3 x 3,5 см. В параортальных лимфатических узлах – метастазы рака с тотальным замещением ткани лимфатических узлов, их врастанием в капсулу и распространением за ее пределы. Морфологическая картина соответствовала плоскоклеточной карциноме легкого, high-grade (G3), V(1), L(0), Pn (0), R0, pT2bN2a1Mx.

С заключительным диагнозом «Основное заболевание: центральный рак верхней доли левого легкого с переходом на левый главный бронх pT2bN2aM0 IIIA-стадия, клиническая группа III. Состояние после расширенной пневмонэктомии слева от 26.01.2023. Сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких, GOLD 2B, бронхитический фенотип, вне обострения. Бронхиальная астма, персистирующая, средней степени тяжести, смешанная, неконтролируемая. Гипертоническая

болезнь 1-й степени, 1-й стадии, риск ССО 1. Моноклональная гаммапатия неясного значения. Гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести» пациентка была выписана на амбулаторный этап для подбора наиболее эффективного метода противоопухолевой терапии после проведенного оперативного лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данный случай представляет собой яркий пример междисциплинарного взаимодействия и подчеркивает важное значение дифференциальной диагностики в повседневной деятельности практикующего врача.

Одышка – одна из самых распространенных жалоб, предъявляемых пациентами специалисту первичного звена. Важным моментом в данном случае является определение генеза одышки. Учитывая наличие малопродуктивного кашля и длительный анамнез курения, причиной одышки, вероятнее всего, являлась патология органов дыхания. Наиболее доступным визуализирующим диагностическим методом на амбулаторном этапе является обзорная рентгенография органов грудной клетки. У данной пациентки на рентгенограмме определялось затемнение левого легкого. Возможной причиной подобных рентгенологических изменений могла быть пневмония (относительно частая патология в амбулаторной практике). Кроме того, анамнестически известно, что данные рентгенологические изменения неоднократно трактовались как пневмония, по поводу которой она принимала антибактериальные препараты (амоксциллин + клавулановая кислота), муколитики, однако симптомы сохранялись, что заставляло расширять круг дифференциальной диагностики.

Пациентку длительно безуспешно лечили от пневмонии бактериальной этиологии. Однако термин «пневмония» включает также ряд интерстициальных поражений паренхимы легких. Несомненно, они встречаются в повседневной практике врачей (особенно амбулаторного звена) значительно реже, чем пневмонии, вызванные инфекционными агентами. Однако при несвоевременной диагностике прогноз для жизни у таких пациентов весьма неблагоприятен. Одышка и непродуктивный кашель – основные симптомы интерстициального поражения легочной ткани. Именно это, как правило, вынуждает пациента обратиться за медицинской помощью. Одним из паттернов интерстициальных болезней легких является десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП). Пациентка входит в группу риска по развитию данной патологии, учитывая 33-летний стаж курения и неспецифическую симптоматику, возраст манифестации заболевания также характерен для ДИП [3]. Однако, по данным визуализации, признаков интерстициального поражения легких выявлено не было – поражение носило односторонний характер, кроме того, сопровождалось явлениями ателектаза, а не картиной «матового стекла», наблюдающейся при ДИП. В данном случае результаты физикального обследования также не выявляли признаков интерстициального поражения легких, характерные «целлофановые хрипы» у пациентки отсутствовали.

Вместе с тем неоднозначная рентгенологическая картина не позволяла исключить другое интерстициальное поражение легких – криптогенную организующую пневмонию (КОП). Эта патология наиболее часто встречается в возрасте 50–60 лет. В дебюте заболевание имеет определенное сходство с внебольничной пневмонией – эпизоды лихорадки, общая слабость, одышка и непродуктивный кашель – неспецифические симптомы, характерные для обоих заболеваний. Однако для КОП характерны рестриктивные изменения по данным исследования ФВД. Кроме того, в рамках данного интерстициального поражения отмечается значительное повышение маркеров острой фазы воспалительного синдрома, что не было выявлено у пациентки. Хотя рентгенологически КОП может имитировать картину бронхоолоальвеолярного рака, в большинстве случаев она протекает с типичной картиной консолидации паренхимы легких по типу «матового стекла», сопровождающейся уплотнением стенок бронхов и формированием бронхоэктазов, также характерно образование множественных периферических инфильтратов [4]. Кроме того, КОП чаще развивается у некурящих людей.

Длительный анамнез курения и одышка – классическое сочетание для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Действительно, описанная пациентка страдала данным заболеванием. Однако ее клинические симптомы имели смешанный генез. В развитие бронхообструктивного синдрома важный вклад вносила бронхиальная астма. В течение длительного времени пациентка не получала базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, а эпизодически лечилась только холинолитиками (тиотропия бромид), в связи с этим затруднение дыхания нарастало и стало ограничивать повседневную активность. Правильная терапия overlap-синдрома (бронхиальная астма + ХОБЛ) способна значительно повысить качество жизни пациентки и предотвратить развитие осложнений.

Важным симптомом также являлось эпизодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сохраняющееся в течение продолжительного времени. КТ-картина в сочетании с длительным субфебрилитетом не позволяла исключить формирование осумкованного плеврита верхней доли правого легкого.

Осумкованный плеврит мог явиться исходом пневмонии верхнедолевой локализации. Но по данным рентгенографии ОГК определялось смещение органов средостения в сторону поражения – данные изменения не характерны для осумкованного плеврита. Верхнедолевая локализация поражения настораживала относительно туберкулезной этиологии плеврита. Однако при обследовании данных за активный туберкулез получено не было.

Стоит отметить, что пациентка имела длительный стаж курения. Общеизвестен факт повышенного риска развития рака легких у курящих людей относительно некурящих в связи с нарушением защитных механизмов бронхолегочной системы, канцерогенным действием компонентов табачного дыма [1, 3]. При обследовании курящих пациентов с высоким индексом курильщика особенно важно

проявлять онконастороженность и исключать неоплазию. Именно поэтому (учитывая косвенные признаки наличия ателектаза как причины затемнения легочного поля, признаки смещения средостения в сторону поражения, признаки анемии по данным лабораторных исследований и длительный субфебрилитет) было принято решение о проведении бронхоскопии, во время которой была визуализирована опухоль бронха и взята биопсия для верификации диагноза.

Таким образом, описанный случай являет собой пример мультиморбидного пациента в практике врача терапевтического профиля. Сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы вносило важный вклад в клиническую картину. Однако в процессе обследования было установлено, что основной причиной симптомов являлся центральный рак легкого.

Интересной особенностью случая является наличие у пациентки моноклональной гаммапатии, выявленной во время обследования. Несмотря на молодой возраст больной, нельзя было исключать наличие синхронного рака – множественной миеломы и рака легкого. Гаммапатия неясного значения в ряде случаев является предшественницей ММ.

Множественная миелома – злокачественное новообразование, морфологический субстрат которого составляют В-клетки (плазмциты). По данным мировой статистики, доля ММ среди всех злокачественных опухолей составляет 0,9% [5]. Среди всех онкогематологических заболеваний на нее приходится 13% случаев [5]. Уровень заболеваемости ММ колеблется от 0,54 до 5,3 на 100 000 человек в зависимости от географического региона. Средний показатель заболеваемости равен 2,1 на 100 000 человек [6].

Большое количество мутаций, отмечаемое при ММ, способствует развитию злокачественных новообразований других локализаций и другого морфологического фенотипа. Так, по данным финских исследователей, доля вторичной онкологической патологии при ММ составляет 16,8% (в год установления диагноза множественной миеломы), увеличиваясь до 27,5% через два года после установления диагноза [7]. Особый интерес представляют случаи синхронного развития ММ и солидных опухолей. J. Hasskarl et al. описали 59 пациентов, страдающих ММ и одновременно имеющих другие злокачественные новообразования (что составило 10% от объема выборки). При этом чаще первичным являлись неоплазии различных локализаций, в то время как ММ диагностировалась позднее [8].

По литературным данным, на сегодняшний день всего в мире описаны 8 случаев сочетания ММ и рака легкого [9–15]. Соотношение женщин к мужчинам – 3:5. В 7 случаях из 8 возраст пациентов менее 70 лет (из них 2 случая миеломы у 52-летних мужчин, 1 – у 51-летнего). Гистологическая структура опухоли в 7 случаях из 8 была представлена немелкоклеточным раком легкого (3 плоскоклеточные карциномы, 4 аденокарциномы).

В патогенетическом механизме развития ММ и рака легкого есть определенное сходство. На сегодняшний день известно, что плазматические клетки при миеломе

интенсивно экспрессируют CD38. Посредством влияния на метаболизм кальция CD38 влияет на процессы апоптоза клеток, его гиперэкспрессия отмечается на опухолевых плазматических клетках, что делает их неуязвимыми для иммунной системы организма и способствует бесконтрольной пролиферации. В работе X. Bu et al. было доказано, что экспрессия CD38 повышена не только при злокачественных заболеваниях кроветворной системы, но и при развитии немелкоклеточного рака легких; блокирование данного белка способно остановить прогрессирование опухоли легкого [16]. M.F. Kaiser et al. описали пациента с нерезектабельным раком легкого (T3 N0 M1b) и множественной миеломой, на примере которого был продемонстрирован положительный клинический эффект от терапии пембролизумабом и даратумумабом в сочетании с карфилзомибом и дексаметазоном [17]. Пембролизумаб – моноклональное антитело, ингибитор PD-1, повышенная экспрессия которого наблюдается при немелкоклеточном раке легкого. Было установлено, что при применении антител к PD-1 в ряде случаев развивается резистентность опухолевых клеток к терапии посредством повышенной экспрессии CD38. Даратумумаб входит в схему терапии ММ, данный препарат блокирует CD38, индуцирует лизис клеток опухоли. Учитывая имеющиеся данные о повышенной экспрессии CD38 на клетках рака легкого, обнаруженную *in vitro*, хороший эффект от терапии был связан с воздействием даратумумаба не только на клетки миеломы, но и на немелкоклеточный рак легкого [18].

Также представляется очень интересным описание и генетический анализ, проведенный у пациентов с сочетанным развитием множественной миеломы и рака легкого одновременно, выявленный другими авторами [9]. Пациентам с одновременно протекающими заболеваниями множественной миеломы и раком легкого после проведения биоинформационного анализа удалось выявить общие гены и общие пути развития этих двух онкологических заболеваний за счет экспрессии в клетках обеих опухолей гена – концентратора митохондриальной транс-2-еноил-КоА-редуктазы (MECR).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая доступность современных лучевых методов исследования не всегда позволяет выявить неоплазии на ранних стадиях. Тщательный сбор анамнеза и комплексная оценка лабораторных, инструментальных данных в сочетании с клиническими симптомами – залог успешной диагностики и своевременного лечения. Особого внимания требуют мультиморбидные пациенты, т.к. определение генеза патологических изменений у таких больных затруднено ввиду многофакторности. В рамках диагностики не стоит ограничиваться стандартными, наиболее частыми патологиями, ведь нередко встречаются весьма необычные случаи. Моноклональная гаммапатия, выявленная у больной, позволяла предположить относительно редкий случай синхронного рака у молодой пациентки. В связи с общностью патогенетических звеньев ММ

и рака легкого, приводящих к извращенной работе иммунной системы (гиперэкспрессия CD38), требуется динамический контроль за состоянием больной для своевременной диагностики возможной трансформации. Новые данные об особенностях этиопатогенеза ММ и рака легких открывают простор для разработок новых терапевтических мишеней и повышения эффективности терапии.

Учитывая эти особенности, крайне важно проводить широкий диагностический поиск (в т. ч. синхронных злокачественных образований), принимая во внимание даже небольшие патологические изменения.



Поступила / Received 18.01.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2024  
Принята в печать / Accepted 16.02.2024

## Список литературы / References

- Shepshelovich D, Barda N, Goldvaser H, Dagan N, Zer A, Diker-Cohen T et al. Incidence of lung cancer following pneumonia in smokers: a population-based study. *QJM*. 2022;115(5):287–291. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab030>.
- Li Q, Fan X, Huo JW, Luo TY, Huang XT, Gong JW. Differential diagnosis of localized pneumonic-type lung adenocarcinoma and pulmonary inflammatory lesion. *Insights Imaging*. 2022;13(1):49. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01200-z>.
- Титова ОН, Суховская ОА, Куликов ВД. Курение табака и интерстициальные заболевания легких (обзор литературы). *Практическая пульмонология*. 2019;1(3):32–37. Режим доступа: <https://znaniyum.ru/read?id=352478>. Titova ON, Sukhovskaya ON, Kulikov ON. Tobacco smoking and interstitial lung diseases (literature review). *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2019;1(3):32–37. (In Russ.) Available at: <https://znaniyum.ru/read?id=352478>.
- Юдин АЛ, Абович ЮА, Юматова ЕА, Афанасьева НИ, Адукова ОА, Бельняк ОИ и др. Аспекты компьютерной томографии в диагностике организующей пневмонии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019;9(3):176–189. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-176-189>. Yudin AL, Abovich YuA, Yumatova EA, Afanas'yeva NI, Afukova OA, Belenkaya OI et al. Aspects of computed tomography in diagnostics of organizing pneumonia. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(3):176–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-176-189>.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Соловьев МВ, Рехтина ИГ, Семочкин СВ, Османов ЕА и др. Множественная миелома: клинические рекомендации. М.; 2022. 217 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/mnozhestvennaya-mieloma.pdf?ysclid=lnwzocuban50679832>.
- Toppila I, Kysenius K, Miettinen T, Lassenius MI, Lievonen J, Anttila P. Comorbidity characteristics of multiple myeloma patients diagnosed in Finland 2005–2016. *Ann Hematol*. 2022;101(11):2485–2495. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04959-9>.
- Hasskarl J, Ihorst G, De Pasquale D, Schröttner P, Zerweck A, Wäsch R, Engelhardt M. Association of multiple myeloma with different neoplasms: systematic analysis in consecutive patients with myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(2):247–259. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.529207>.
- Xiao PP, Luo BQ, Fan W, Chen XY, Dong ZG, Huang JM et al. Simultaneous Presentation of Multiple Myeloma and Lung Cancer: Case Report and Gene Bioinformatics Analysis. *Front Oncol*. 2022;12:859735. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859735>.
- Khade P, Devarakonda S. Coexisting multiple myeloma, lymphoma, and non-small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *Int Med Case Rep J*. 2017;10:373–376. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S147266>.
- Goto T, Maeshima A, Oyamada Y, Kato R. Definitive diagnosis of multiple myeloma from rib specimens resected at thoracotomy in a patient with lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(6):1051–1053. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.230854>.
- Ji SH, Park JO, Lee J, Oh MJ, Lim DH, Park BB et al. Three cases of synchronous solid tumor and multiple myeloma. *Cancer Res Treat*. 2004;36(5):338–340. <https://doi.org/10.4143/crt.2004.36.5.338>.
- Dong HH, Li J, Kang L, Wei Q, Li Y. Simultaneous multiple myeloma and non-small cell lung carcinoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2022;23(6):195. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13315>.
- Agarwal R, Gupta R, Bhaskar A, Sharma A, Thulkar S, Kumar L. Synchronous presentation of multiple myeloma and lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5814–5816. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6287>.
- Jawiarczyk-Przybyłowska A, Wojtczak B, Whitworth J, Sutkowski K, Bidlingmaier M, Korbonits M, Bolanowski M. Acromegaly associated with GIST, non-small cell lung carcinoma, clear cell renal carcinoma, multiple myeloma, medulla oblongata tumour, adrenal adenoma, and follicular thyroid nodules. *Endokrynol Pol*. 2019;70(2):213–217. <https://doi.org/10.5603/EP.a2019.0005>.
- Bu X, Kato J, Hong JA, Merino MJ, Schrupp DS, Lund FE, Moss J. CD38 knockout suppresses tumorigenesis in mice and clonogenic growth of human lung cancer cells. *Carcinogenesis*. 2018;39(2):242–251. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx137>.
- Kaiser MF, Croft J, Shah P, Yousaf N, Popat S. Durable response of multiple myeloma and non-small cell lung cancer with simultaneous, biologically targeted treatment. *Br J Haematol*. 2020;189(1):e1–e3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16393>.
- Chen L, Diao L, Yang Y, Yi X, Rodriguez BL, Li Y et al. CD38-Mediated Immunosuppression as a Mechanism of Tumor Cell Escape from PD-1/PD-L1 Blockade. *Cancer Discov*. 2018;8(9):1156–1175. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1033>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Ф. Петрухнова, О.О. Воронкова, А.Э. Камалова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис  
 Концепция и дизайн исследования – М.Ф. Петрухнова, О.О. Воронкова, А.Э. Камалова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис  
 Написание текста – М.Ф. Петрухнова, О.О. Воронкова, О.Е. Буянова, О.Н. Антофеева, А.Э. Камалова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис  
 Сбор и обработка материала – М.Ф. Петрухнова, О.О. Воронкова, О.Е. Буянова, О.Н. Антофеева, А.Э. Камалова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис  
 Обзор литературы – М.Ф. Петрухнова, О.О. Воронкова, А.Э. Камалова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис  
 Анализ материала – М.Ф. Петрухнова, О.О. Воронкова, О.Е. Буянова, О.Н. Антофеева, А.Э. Камалова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис  
 Статистическая обработка – М.Ф. Петрухнова, О.О. Воронкова, А.Э. Камалова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис  
 Редактирование – О.О. Воронкова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис  
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков

## Contribution of authors:

Concept of the article – Maria F. Petrukhnova, Olga O. Voronkova, Asiyat E. Kamalova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis  
 Study concept and design – Maria F. Petrukhnova, Olga O. Voronkova, Asiyat E. Kamalova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis  
 Text development – Maria F. Petrukhnova, Olga O. Voronkova, Olga E. Buyanova, Olga N. Antyufeeva, Asiyat E. Kamalova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis  
 Collection and processing of material – Maria F. Petrukhnova, Olga O. Voronkova, Olga E. Buyanova, Olga N. Antyufeeva, Asiyat E. Kamalova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis  
 Literature review – Maria F. Petrukhnova, Olga O. Voronkova, Asiyat E. Kamalova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis

*Material analysis* – **Maria F. Petrukhnova, Olga O. Voronkova, Olga E. Buyanova, Olga N. Antyufeeva, Asiyat E. Kamalova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis**

*Statistical processing* – **Maria F. Petrukhnova, Olga O. Voronkova, Asiyat E. Kamalova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis**

*Editing* – **Olga O. Voronkova, Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis**

*Approval of the final version of the article* – **Maria V. Kozhevnikova, Irina S. Ilgisonis, Yuri N. Belenkov**

### **Информация об авторах:**

**Петрухнова Мария Федоровна**, ординатор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Researcher ID: IQS-5492-2023; <https://orcid.org/0000-0003-2764-3308>; [maryvolkova1998@gmail.com](mailto:maryvolkova1998@gmail.com)

**Воронкова Ольга Олеговна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Researcher ID: AFA-9425-2022; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; [voronkova.oo@gmail.com](mailto:voronkova.oo@gmail.com)

**Буянова Ольга Евгеньевна**, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0009-0934-3986>

**Антофеева Ольга Николаевна**, врач-гематолог Университетской клинической больницы №1, ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4268-3076>

**Камалова Асият Эльдаровна**, резидент студенческого научного кружка кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Researcher ID: IQS-2138-2023; <https://orcid.org/0009-0009-3308-1891>

**Кожевникова Мария Владимировна**, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>

**Ильгисонис Ирина Сергеевна**, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

**Беленков Юрий Никитич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>; [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

### **Information about the authors:**

**Maria F. Petrukhnova**, Resident of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2764-3308>; [maryvolkova1998@gmail.com](mailto:maryvolkova1998@gmail.com)

**Olga O. Voronkova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; [voronkova.oo@gmail.com](mailto:voronkova.oo@gmail.com)

**Olga E. Buyanova**, Pulmonologist, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-0934-3986>

**Olga N. Antyufeeva**, Hematologist, University Clinical Hospital No. 1, Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4268-3076>

**Asiyat E. Kamalova**, Resident of the Student Scientific Circle of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-3308-1891>

**Maria V. Kozhevnikova**, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>

**Irina S. Ilgisonis**, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

**Yuri N. Belenkov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>; [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

# Влияние хронического аденоидита на реактивность бронхолегочной системы, возможности немедикаментозной коррекции

**А.М. Коркмазов**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, [Korkmazov74@gmail.com](mailto:Korkmazov74@gmail.com),

**А.В. Солодовник**, <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, [anna-solodovnik@yandex.ru](mailto:anna-solodovnik@yandex.ru)

**Н.В. Корнова**, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, [versache-k@mail.ru](mailto:versache-k@mail.ru)

**Л.С. Крашенинникова**, <https://orcid.org/0009-0009-5208-0800>, [bookwoor@mail.ru](mailto:bookwoor@mail.ru)

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

## Резюме

**Введение.** В детской оториноларингологической практике хронический аденоидит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний и обуславливает поиск дополнительных и эффективных методов лечения.

**Цель.** Провести оценку клинической эффективности использования обработанных низкочастотным ультразвуком с высокой удельной энергией водных растворов и монохроматического светового излучения в комплексной терапии хронического аденоидита у детей.

**Материалы и методы.** Количество участников в исследовании составило 104 пациента в возрасте от 4 до 15 лет с верифицированным диагнозом хронического аденоидита, которые были разделены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения. Сравнительный анализ полученных результатов осуществлялся до начала терапии (0-й день) и на 7-й день от проведенного лечения. Оценивалось состояние носоглотки с помощью гибкого назофарингоскопа, а также структуры среднего уха и слуховой трубы при проведении акустической импедансометрии.

**Результаты.** Использование курсового лечения низкочастотной ультразвуковой кавитации в сочетании с фотохромотерапией позволило купировать признаки хронического аденоидита в 62% случаев ( $p < 0,001$ ), сократить число пациентов с III степенью гипертрофии аденоидов на 54% ( $p = 0,035$ ), уменьшить в 2 раза ( $p = 0,05$ ) число рецидивов хронического аденоидита. В группе детей с применением низкочастотной ультразвуковой кавитации положительный эффект от лечения был 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.

**Выводы.** Полученные данные показали, что включение в комплексное лечение немедикаментозных методов физического воздействия (низкочастотной ультразвуковой кавитации как в монотерапии, так и в комбинации с фотохромотерапией) позволяет сократить число оперативных вмешательств на органах лимфоглоточного кольца – глоточной миндалине.

**Ключевые слова:** хронический аденоидит, аденотомия, низкочастотная ультразвуковая кавитация, фотохромотерапия

**Для цитирования:** Коркмазов АМ, Солодовник АВ, Корнова НВ, Крашенинникова ЛС. Влияние хронического аденоидита на реактивность бронхолегочной системы, возможности немедикаментозной коррекции. *Медицинский совет.* 2024;18(9):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2024-071>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Chronic adenoiditis and its effect on the reactivity of the bronchopulmonary system, the possibility of non-drug correction

**Arsen M. Korkmazov**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3981-9158>, [Korkmazov74@gmail.com](mailto:Korkmazov74@gmail.com),

**Anna V. Solodovnik**, <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, [anna-solodovnik@yandex.ru](mailto:anna-solodovnik@yandex.ru)

**Natalya V. Kornova**, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, [versache-k@mail.ru](mailto:versache-k@mail.ru)

**Lily S. Krasheninnikova**, <https://orcid.org/0009-0009-5208-0800>, [bookwoor@mail.ru](mailto:bookwoor@mail.ru)

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454141, Russia

## Abstract

**Introduction.** In pediatric otorhinolaryngological practice, chronic adenoiditis is one of the most common diseases and causes the search for additional and effective methods of treatment.

**Aim.** To evaluate the clinical effectiveness of the use of aqueous solutions treated with low-frequency ultrasound with high specific energy and monochromatic light radiation in the complex therapy of chronic adenoiditis in children.

**Materials and methods.** The number of participants in the study was 104 patients aged 4 to 15 years with a verified diagnosis of chronic adenoiditis and were divided into 3 groups depending on the treatment. A comparative analysis of the results obtained was carried out before the start of therapy (day 0) and on the 7<sup>th</sup> day after the 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.** The use of a course of treatment of low-frequency ultrasonic cavitation in combination with photochromotherapy made it possible to relieve the signs of chronic adenoiditis in 62% of cases ( $p < 0.001$ ), reduce the number of patients with grade III adenoid hypertrophy by 54% ( $p = 0.035$ ), and reduce by 2 times ( $p = 0.05$ ) number of relapses of chronic adenoiditis. In the group of children using low-frequency ultrasonic cavitation, the positive effect of treatment was 3.3 times [CI 0.75; 14.6] higher compared to the control group, and in combination with photochromotherapy it was 3.6 times [CI 0.85; 15.5]. The absence of adenotomy was assessed as a positive effect.

**Conclusion.** The data obtained showed that the inclusion of non-drug methods of physical influence (low-frequency ultrasonic cavitation both in monotherapy and in combination with photochromotherapy) in complex treatment can reduce the number of surgical interventions on the organs of the lymphopharyngeal ring – the pharyngeal tonsil.

**Keywords:** chronic adenoiditis, adenotomy, low-frequency ultrasonic cavitation, photochromotherapy

**For citation:** Korkmazov AM, Solodovnik AV, Kornova NV, Krashenninnikova LS. Chronic adenoiditis and its effect on the reactivity of the bronchopulmonary system, the possibility of non-drug correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-071>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации среднестатистические показатели заболеваемости хронической патологией глоточной миндалины за последнее десятилетие достигают 345,9 человек на 100 тыс. населения [1–7]. Значимость изучения современных и эффективных методов лечения хронического аденоидита (ХА) связана не только с его высокой распространенностью среди детей до 16 лет, но и наблюдаемыми коморбидными состояниями [2, 6, 8–12].

Консервативная терапия ХА направлена на купирование воспаления глоточной миндалины и повышение иммунологической реактивности организма [2, 4, 9, 13–18]. Среди медикаментозных методов применяют элиминационную терапию изотоническими солевыми и другими растворами, используют топические антибактериальные и муколитические препараты, проводят общеукрепляющую и иммунокорректирующую терапию и т.д. Одновременно рекомендовано проводить лечение сочетанных с ХА воспалительных заболеваний слуховой трубы, среднего уха, вестибулярного аппарата [19–25]. При неэффективности консервативной терапии, наличии абсолютных показаний к хирургическому лечению, согласно клиническим рекомендациям, проводится аденотомия. При всем своем техническом и хирургическом совершенстве удаление аденоидных вегетаций сохраняет риск обострения хронических заболеваний и может привести к иммунологическому дисбалансу [26–30].

Физиотерапевтические методы как разновидность немедикаментозной терапии используют для улучшения микроциркуляции, оказания лимфодрунирующего, иммуномодулирующего и противовоспалительного действия на лимфоидную ткань глоточной миндалины [31–34]. Получаемый хороший клинический эффект при использовании в комплексной терапии многих воспалительных заболеваний у детей немедикаментозных методов воздействия многие исследователи связывают с возможностью сохранения нормальной микрофлоры слизистых оболочек полости носа и носоглотки, доступностью, хорошей переносимостью, отсутствием аллергических реакций и т.д. [35–39; 40, с. 65–68]. В этом контексте включение

в комплексную терапию хронического аденоидита у детей орошения слизистых водными растворами, обработанными низкочастотным ультразвуком (НУЗ) с высокой удельной энергией, вызывающим в растворах процесс кавитации, в сочетании с фотохромотерапией (ФХТ) благодаря многим получаемым положительным эффектам может восполнить поиск дополнительных методов лечения ХА.

**Цель** – провести оценку клинической эффективности использования обработанных низкочастотным ультразвуком с высокой удельной энергией водных растворов и монохроматического светового излучения в комплексной терапии хронического аденоидита у детей.

По данным литературы, низкочастотное ультразвуковое кавитационное орошение носоглотки является одним из безопасных и эффективных физических способов лечения аденоидита [32, 41]. При углубленном исследовании физических свойств и особенностей такого орошения поврежденных тканей был обнаружен противовоспалительный эффект, основной механизм которого связан с изменением цитокинов и сигнальных путей в очаге воспаления, повышением фагоцитарной активности лейкоцитов и уровня неспецифической защиты клеток [42–45]. Исходя из этого, определенный научный интерес представляет собой изучение в комбинации бесконтактного орошения тканей и слизистых обработанными НУЗ водными растворами с присутствием процесса кавитации (далее НУЗ кавитационным орошением) и ФХТ в лечении ХА. Основные механизмы воздействия светового монохроматического излучения на воспаленные ткани связаны с формированием различных видов энергии на макро- и микроуровнях (тепловая, механическая, химическая и т.д.), возникающих при трансформации энергии фотонов в тепловую и химическую, в т.ч. на клеточном уровне. Вызванные данным физическим воздействием явления в виде нагревания, прямого участия фотонов в качестве катализатора электрохимических процессов в поврежденных и здоровых тканях на клеточном уровне, служат пусковым звеном биологических и физико-химических реакций. Важными являются присущие монохроматическому световому излучению с конкретной длиной волны

физико-химические процессы, которые и характеризуют особенности получаемых лечебных эффектов [46–50].

Сочетание воздействия двух физических факторов проводилось в данном исследовании, предполагая потенцирование их клинического эффекта при хроническом аденоидите для снижения выраженности воспалительных изменений в лимфоидной ткани глоточной миндалины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследовании приняло участие 104 ребенка – 63 мальчика и 41 девочка в возрасте от 3 до 15 лет, с ХА и гипертрофией аденоидов II или III степени. При постановке диагноза пользовались классификацией А.Г. Лихачева 1967 г. Критериями отбора детей для участия в исследовании являлись выявленные у них при обследовании (трансназальная эндоскопия носоглотки, лучевые методы диагностики, лабораторные данные и т.д.) признаки ХА, имеющие показания в медицинских стандартах к проведению аденоидотомии 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 ХА.

Путем рандомизации методом конвертов все обследуемые пациенты были распределены на 3 группы. Первую – контрольную группу ( $n = 34$ ) составили пациенты с ХА, которым в качестве дополнения к стандартной консервативной терапии было рекомендовано орошение слизистой оболочки полости носа и носоглотки изотоническим раствором морской воды 1–2 раза в день в течение 7 дней. Пациентам 2-й группы исследования ( $n = 33$ ) в дополнение к указанной терапии проводили 1–2 раза в день НУЗ кавитационное орошение 0,9%-ным водным раствором хлорида натрия (NaCl) слизистой оболочки полости носа и носоглотки в течение 7 дней. Пациентам 3-й группы исследования ( $n = 37$ ) после орошения слизистой оболочки полости носа и носоглотки 0,9%-ным водным раствором NaCl (1–2 раза в день) проводилась фотохромотерапия в течение 7 дней. Как правило, оценку полученных результатов проводили на 7-й день после окончания терапии. Группы исследования и группа контроля по возрасту и полу были сопоставимы между собой.

**Методы.** Оториноларингологическое обследование начинали с фенотипического осмотра, исследования кожных покровов, пальпации регионарных лимфатических узлов. Далее проводили переднюю и заднюю риноскопию, фарингоскопию, отоскопию. Как правило, осмотр носоглотки у детей старшего возраста (11–15 лет) проводили торцевым и 3<sup>0</sup> эндоскопами с диаметром рабочего тубуса 2,7 мм, у детей более младшего возраста (3–10 лет) осмотр проводили гибким назофарингоскопом диаметром 2,7 мм. В процессе осмотра проводили видеосъемку и видеозаписи. Для оценки состояния среднего

уха и слуховой трубы у детей применялась акустическая импедансометрия с помощью анализатора среднего уха Titan (Interacoustics). Интерпретация тимпанометрических кривых проводилась по классификации J. Jerger 1970 г.

**Техника выполнения НУЗ кавитационного орошения.** Использовали аппарат УЗОЛ-01-«Ч» КАВИТАР Фотохром по разработанной нами методике. Физические параметры прибора стандартизированы производителем и применялись в соответствии с инструкцией. 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 выбирается 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 сек, 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 1 сеанса составляет 5 мин (время орошения учитывается и отображается на приборе во время каждого цикла НУЗ-орошения). Количество процедур – 7. 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 влияния на изменение параметров прибора.

**Техника выполнения ФХТ.** Во время эндоскопического исследования определяли архитектуру полости носа и носоглотки для подбора световода. Пациент располагался сидя, напротив врача. Гибкий оптоволоконный световод диаметром 4 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.

Подбор физических параметров, как и для НУЗ-кавитации, так и для проведения ФХТ стандартизирован заводом изготовителем, сертифицирован и имеет необходимую юридическую документацию. Максимальная мощность излучения с рассеивателя световода при проведении ФХТ составляла ( $P_{\max}$ ) 890 мВт в непрерывном режиме с дозой облучения 3000 мДж/см<sup>2</sup> за одну процедуру. Длина волны светодиодной матрицы составляла  $630 \pm 10$  нм (красный свет). Основным механизмом получаемого эффекта заключался в стимуляции микроциркуляции, усилении фагоцитоза за счет антителообразования, а также блокировании реакций воспаления и, как следствие, снижении выраженности болевого синдрома.

### Статистический анализ

Обработку полученных результатов производили компьютерной программой SPSS Statistics 19.0. Рассчитывались абсолютная и относительная частота (в %) для номинальных данных. Для сравнения исследуемых групп был применен критерий Хи-квадрат Пирсона. Если ожидаемая частота явления, соответствующая принятой нулевой гипотезе, принимает значение менее 5, то используется 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 отек лимфоидной ткани глоточной миндалины, сглаженность лакун, была проведена оценка характера отделяемого на поверхности глоточной миндалины (табл. 1).

До начала проводимой терапии во всех исследуемых группах статистически значимых отличий не выявлено по распределению пациентов в зависимости от размеров глоточной миндалины по отношению к сошнику ( $p = 0,962$ ). Так, до начала лечения гипертрофия аденоидов II степени выявлена у 17 (16%) от общего количества обследуемых детей, гипертрофия аденоидов III степени – у 87 (84%).

К концу проводимого лечения (7-й день) во 2-й группе с использованием НУЗ-кавитационного орошения количество детей с гипертрофией аденоидов III степени сократилось на 46% ( $n = 15$ ), в 3-й группе – на 54% ( $n = 20$ ) со статистически значимой разницей ( $p = 0,035$ ).

В клинической картине течения ХА значимых статистических отличий ( $p = 0,920$ ) не было выявлено. После проведенного лечения у детей 2-й группы (НУЗ) регистрировалось уменьшение количества отделяемого гнойного характера с поверхности глоточной миндалины на 40%, слизистого отделяемого – на 18% в сравнении с 1-й группой ( $p < 0,001$ ). У исследуемых детей 3-й группы (НУЗ-кавитация + ФХТ) наблюдалось уменьшение гнойного на 41% и слизистого – на 21% отделяемого с поверхности глоточной миндалины ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе к 7-му дню гнойное отделяемое уменьшилось только на 6%.

Проведенная оценка результатов эндоскопического обследования носоглотки продемонстрировала высокую эффективность использования НУЗ-кавитации в виде монотерапии и совместно с ФХТ.

На 7-е сут. с начала лечения у детей 2-й группы с использованием НУЗ-кавитации отмечено уменьшение размеров гипертрофии аденоидов с III степенью на 46% ( $n = 15$ ) по сравнению с периодом до лечения, а в 3-й группе ( $n = 20$ ) – на 54% со статистически значимой разницей ( $p = 0,035$ ) (рис. 1).

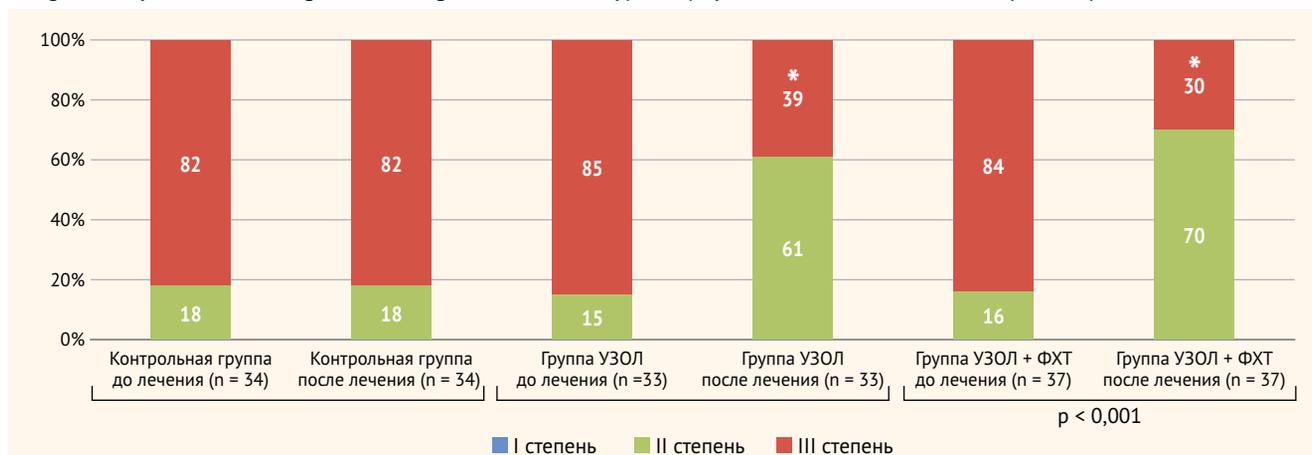
● **Таблица 1.** Характер отделяемого с глоточной миндалины,  $n = 104$  (абс. ч. (%))

● **Table 1.** Nature of discharge from the pharyngeal tonsil,  $n = 104$  (abs. n. (%))

Характер отделяемого	1-я группа, ( $n = 34$ )		2-я группа, ( $n = 33$ ), НУЗ-кавитация		3-я группа, ( $n = 37$ ), НУЗ-кавитация + ФХТ		Значимость, $p$ Критерий $\chi^2$
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	
Гнойный	17 (50%)	15 (44%)	15 (46%)	2 (6%)	17 (46%)	2 (5%)	до лечения $p = 0,920$ ;
Слизистый	11 (32%)	11 (32%)	12 (36%)	6 (18%)	13 (35%)	5 (14%)	
Отделяемое не регистрировалось	6 (18%)	8 (24%)	6 (18%)	25 (76%)	7 (19%)	30 (81%)	после лечения $p < 0,001$
Критерий Уилкоксона, значимость	$p = 0,305$		$p < 0,001$		$p < 0,001$		

● **Рисунок 1.** Динамика изменения степени гипертрофии аденоидов до и после лечения ( $n = 104$ )

● **Figure 1.** Dynamics of changes in the degree of adenoid hypertrophy before and after treatment ( $n = 104$ )



Примечание: приведенные данные в % от абсолютного числа обследуемых в каждой исследуемой группе; \* статистически значимые отличия в сравнении с контрольной группой достоверны при  $p \leq 0,05$ .

● **Таблица 2.** Акустическая импедансометрия в сравниваемых группах, n = 104 (абс. ч. (%))

● **Table 2.** Acoustic impedance measurements in the compared groups, n = 104 (abs. n. (%))

Тип тимпанограммы	1-я группа, (n = 34)		2-я группа, (n = 33), НУЗ-кавитация		3-я группа, (n = 37), НУЗ-кавитация + ФХТ		Значимость, p Критерий $\chi^2$
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	
Тимпанограмма тип «А»	19 (56%)	19 (56%)	17 (52%)	22 (67%)	19 (51%)	23 (62%)	до лечения p = 0,913; после лечения p = 0,660
Тимпанограмма тип «С»	15 (44%)	15 (44%)	16 (48%)	11 (33%)	18 (49%)	14 (38%)	
Критерий Уилкоксона	p = 0,656		p = 0,132		p = 0,248		

Как видно из *рис. 1*, полученные результаты подтверждают высокую клиническую эффективность применения физических методов воздействия на структурные образования лимфоглоточного кольца, свидетельствуя о противовоспалительном действии при ХА.

Использование НУЗ-кавитационного орошения глоточной миндалины в комплексной терапии ХА как отдельно, так и в сочетании с ФХТ позволяет значительно уменьшить размеры, снизить воспаление, отечность тканей и количество патологического отделяемого с поверхности аденоидных вегетаций.

Согласно клиническим рекомендациям, всем находящимся под наблюдением детям с ГА для проведения объективной оценки состояний структур среднего уха была проведена акустическая импедансометрия. До проведения терапии у пациентов с ХА в группах были получены тимпанограммы типов «А» и «С». Статистически значимых различий до проведения лечения в исследуемых группах выявлено не было (p = 0,913) (*табл. 2*). При бинауральной оценке учитывалась тимпанограмма с наиболее выраженным нарушением вентиляции барабанной полости. У большинства детей, имевших тимпанограмму типа «С», констатировано нарушение вентиляции слуховой трубы за счет блока устья гипертрофированными аденоидными вегетациями. В группе контроля регистрировалось нарушение свободной аэрации барабанной полости у 15 (44%) обследованных пациентов, во 2-й группе (НУЗ) – у 16 (48%), в 3-й группе (НУЗ + ФХТ) – 18 (49%) детей.

Как видно из *табл. 2*, уже к 7-м сут. рекомендованного лечения динамическое наблюдение позволило выявить наличие значительных изменений: снижение частоты регистрации тимпанограмм с типом «С» у детей во 2-й группе (использовали НУЗ) на 15% (n = 5), а в 3-й группе (использовали НУЗ + ФХТ) – на 11% (n = 4) у обследуемых относительно показателей до начала физического воздействия. О положительном влиянии проводимого лечения на функциональное состояние и раннее восстановление проходимости слуховой трубы свидетельствует увеличение числа детей во 2-й и 3-й группах с тимпанограммами типа «А». Статистически значимых изменений между исследуемыми группами не было обнаружено (p = 0,660), возможно, вследствие непродолжительного периода наблюдения пациентов. Контрольное измерение, согласно дизайну исследования, проводилось на 7-й день проводимой терапии, а при более длительном

наблюдении результаты, возможно, 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-эндоскопический осмотр и результаты акустической импедансометрии. Во 2-й группе исследования (НУЗ) отсутствовали показания к проведению оперативного вмешательства со стороны глоточной миндалины у 24% (n = 8) детей. В 3-й группе исследования (НУЗ + ФХТ) у 27% (n = 10) пациентов было отмечено значимое улучшение в виде восстановления носового дыхания, восстановления аэрации барабанной полости, уменьшения размеров аденоидных вегетаций, снижения выраженности воспалительного процесса в глоточной миндалине, что позволило отказаться от выполнения аденотомии. Пациенты 1-й группы не имели абсолютных показаний к проведению аденотомии в 6% (n = 2) случаев. Среди пациентов контрольной группы прооперировано 94% (n = 32) ребенка, во 2-й группе исследования (НУЗ) – 76% (n = 25), в 3-й группе (НУЗ + ФХТ) – 73% (n = 27) (p = 0,05) (*рис. 2*).

На *рис. 2* видно, что в группе с использованием в комплексной терапии низкочастотной ультразвуковой кавитации положительный эффект от лечения

● **Рисунок 2.** Показатели проведенной терапии (n = 104)

● **Figure 2.** Indicators of the therapy performed (n = 104)



Примечание: приведенные данные в % от абсолютного числа обследуемых в каждой исследуемой группе; \* статистически значимые отличия в сравнении с контрольной группой достоверны при p ≤ 0,05.

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 необходимости проведения аденоотомии. Полученные результаты входят в разделы написания рабочих программ по дополнительному профессиональному образованию, преподаются курсантам, ординаторам и аспирантам [51].

Таким образом, наименьшее количество детей с показателями к проведению аденоотомии после проведенного курса лечения отмечено во 2-й и 3-й группах исследования.

## ВЫВОДЫ

Включение в комплексное лечение немедикаментозных методов физического воздействия (низкочастотной ультразвуковой кавитации как в виде монотерапии, так и в комбинации с фотохромотерапией) позволяет сократить необходимость оперативных вмешательств на органах лимфоглоточного кольца – глоточной миндалине. 

Поступила / Received 15.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2024

Принята в печать / Accepted 28.02.2024

## Список литературы / References

- Карпова ЕП, Тулупова ДА, Карнеева ОВ, Поляков ДП. *Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662>.
- Янов ЮК, Кривопаолов 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>.
- Янов ЮК, Кривопаолов АА, Тузиков НА, Шнайдер НА, Насырова РФ, Щербук АЮ et al. The assessment of specialized otorhinolaryngological care quality. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):103–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>.
- Щетинин СА, Гизингер ОА, Кормазов МЮ. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;18(9):255–257. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xaiqpr>.
- Shchetinin SA, Gizinger OA, Korkmazov M Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods for their correction using ozone therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2015;18(9):255–257. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xaiqpr>.
- Резолюция Совета экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по проблемам патологии лимфоглоточного кольца. *Российская оториноларингология*. 2018;93(2):9–10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-soveta-ekspertov-natsionalnoy-meditsinskoy-assotsiatsii-otorinolaringologov/viewer>.
- Resolution of the Council of experts of the National medical association of otorhinolaryngologists on the problems of lymphopharyngeal ring pathology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;93(2):9–10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-soveta-ekspertov-natsionalnoy-meditsinskoy-assotsiatsii-otorinolaringologov/viewer>.
- Гизингер ОА, Кормазов МЮ, Щетинин СА. Иммуностимулирующая терапия при хроническом аденоидите у детей. *Врач*. 2015;(9):25–28. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2015-09-06.pdf>.
- Giesinger OA, Korkmazov MYu, Shchetinin SA. Immunostimulating therapy for chronic adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;(9):25–28. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2015-09-06.pdf>.
- Преображенская ЮС, Дроздова МВ, Рязанцев СВ. Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального 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, Ryazantsev SV. Etiological aspects of chronic pathology of the lymphoepithelial 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>.
- 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, 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>.
- 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/article/view/1724/574>.
- Yastremsky A P, 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/article/view/1724/574>.
- Wang H. Chronic adenoiditis. *J Int Med Res*. 2020;48(11):300060520971458. <https://doi.org/10.1177/0300060520971458>.
- Pereira L, Monyror J, Almeida FT, Almeida FR, Guerra E, Flores-Mir C, Pacheco-Pereira C. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2022;(4):24–34. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.001>.
- 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;(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;(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
- Вавилова ВП, Вавилов АМ, Царькова СА, Вайман ОА, Нечаева ИА, Тюлюкин ВА. Особенности течения хронического аденоидита, сочетающегося с аллергическим ринитом, у детей Кузбасса. *Уральский медицинский журнал*. 2019;174(6):94–99. Режим доступа: <http://elib.usma.ru/handle/usma/12594>.
- Vavilova VP, Vavilov AM, Tsarkova SA, Vaiman OA, Nechaeva IA, Tulukin VA. Peculiarities of chronic adenoiditis complicated by allergic rhinitis in children of Kuzbass. *Ural Medical Journal*. 2019;174(6):94–99. (In Russ.) Available at: <http://elib.usma.ru/handle/usma/12594>.
- 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 A V, 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>.
- Smiiianov YV, Smiiianov VA, Sniehirova IA, Smiiianova OI. Algorithm of adenoiditis treatment in adults, depending on the pharyngeal tonsil hypertrophy stage. *Wiad Lek*. 2018;71(3):564–568. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783226>.
- Зенашвили РД, Малыхина ДД. Оптимизация лечения хронического аденоидита с учетом микробиоты носоглотки. *Российская оториноларингология*. 2018;92(1):54–58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-54-58>.
- Zenaishvili RD, Malykhina DD. Optimization of chronic adenoiditis treatment with account of nasopharyngeal microbiota. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;92(1):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-1-54-58>.
- Гизингер ОА, Щетинин СА, Кормазов МЮ, Никушкина КА. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач*. 2015;(7):56–59. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-07-14>.
- Gizinger OA, Shchetinin SA, Korkmazov MYu, Nikushkina KA. Ozonated oil in the combination therapy of adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;(7):56–59. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-07-14>.
- Хисамова АА, Гизингер ОА, Корнова НВ, Зырянова КС, Кормазов АМ, Белошангин АС. Исследование иммунологической и микробиологической эффективности терапии куркумином и метионином, входящих в состав разрабатываемых капсул. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):305–310. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>.
- Hisamova AA, Giesinger OA, Kornova NV, Zyryanova KS, Korkmazov AM, Beloshangin AS. Studies of immunological and microbiological efficiency of the therapy of curcumin and methionine in the developed capsules. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):305–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>.

18. Кротов СЮ, Пугалова ИН, Кротов ЮА. Методы системной и регионарной лимфотропной терапии в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):82–89. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-82-89>.  
Krotov SYu, Putalova IN, Krotov YuA. Methods of systemic and regional lymphotropic therapy in otorhinolaryngology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(4):82–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-82-89>.
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. 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.)
20. Кормазов МЮ, Зырянова КС, Белощангин 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>.
21. Spector S, Bautista AG. Respiratory obstruction caused by acute tonsillitis and acute adenoiditis. *N Y State J Med*. 1956;56(13):2118–2119. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13334825>.
22. Карпова ЕП, Харина ДВ. Возможности рациональной фармакотерапии аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):73–76. <https://doi.org/10.17116/otorino201681573-76>.  
Karpova EP, Kharina DV. The possibilities for the rational pharmacotherapy of adenoiditis in the children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(5):73–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681573-76>.
23. Кормазов МЮ, Корнова НВ, Ленгина МА, Смирнов АА, Кормазов АМ, Дубинец ИД. Эффективная антибактериальная терапия внебольничной оториноларингологической респираторной инфекции (клиническое описание). *Медицинский совет*. 2022;16(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;16(20):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
24. Rajeshwary A, Rai S, Somayaji G, Pai V. Bacteriology of symptomatic adenoids in children. *N Am J Med Sci*. 2013;5(2):113–118. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.107529>.
25. Kania R, Vironneau P, Dang H, Bercot B, Cambau E, Verillaud B et al. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part I: a case control study of prevalence of biofilms in adenoids, risk factors and middle ear biofilms. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(4):345–350. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1571282>.
26. 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-DIO>.  
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-DIO>.
27. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)–Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(2):187–205. <https://doi.org/10.1177/0194599818807917>.
28. Ленгина МА, Кормазов МЮ, Синицкий АИ. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносептопластике и возможности их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2012;61(6):96–100. Режим доступа: <https://www.med-click.ru/uploads/files/docs/biohimicheskie-pokazateli-oksidativnogo-stressa-slizistoy-obolochki-polosti-nosa-pri-rinoseptoplastike-i-vozmozhnosti-ih-korreksii.pdf>.  
Lengina MA, Korkmazov MYu, Sinitskiy AI. Nose oxidativnogo's biochemical indicators of the stress of the mucous membrane of the cavity at rinoseptoplastika and possibility of their correction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;61(6):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.med-click.ru/uploads/files/docs/biohimicheskie-pokazateli-oksidativnogo-stressa-slizistoy-obolochki-polosti-nosa-pri-rinoseptoplastike-i-vozmozhnosti-ih-korreksii.pdf>.
29. Махоткина НН, Степанова ЮЕ. Острый ларингит. Современные аспекты физиотерапевтического лечения с позиции синдромно-патогенетического подхода. *Российская оториноларингология*. 2022;21(6):114–119. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-114-119>.  
Makhotkina NN, Stepanova YUE. Acute laryngitis. Modern aspects of physiotherapy treatment with syndromic and pathogenetic approach. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(6):114–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-114-119>.
30. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Данышова ЕИ, Скирпичников ИН, Мокина МВ, Мирзагалиев 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, Sinitskiy AI, Danshova EI, Skirpichnikov IN, Mokina MV, Mirzagaliyev 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>.
31. Van Staaij BK, van den Akker EH, Rovers MM, Hordijk GJ, Hoes AW, Schilder AG. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(1):60–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2005.00980.x>.
32. Гизингер ОА, Корнова НВ, Зырянова КС, Иванова РА, Назарова ВЕ. Эффективность комплексной терапии хронического аденоидита с использованием монохроматического когерентного излучения с длиной волны 635 нм. *Российский иммунологический журнал*. 2019;22(3):1113–1117. Режим доступа: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/486/380>.  
Gizinger OA, Kornova NV, Zyryanova KS, Ivanova RA, Nazarova VE. Efficiency of complex therapy of chronic adenoiditis using monochromatic coherent radiation with a wave length of 635 nm. *Russian Journal of Immunology*. 2019;22(3):1113–1117. (In Russ.) Available at: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/486/380>.
33. Кротов СЮ, Кротов ЮА. Ультразвуковая регионарная лимфотропная терапия при затянувшемся течении экссудативного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(4):4–8. <https://doi.org/10.17116/otorino2022870414>.  
Krotov SYu, Krotov YuA. Ultrasound regional lymphotropic therapy for protracted forms of serous otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(4):4–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2022870414>.
34. Вавилова ВП, Нецаева ИА, Вавилов АМ, Царькова СА, Тюлюкин ВА. Эффективность современных немедикаментозных методов реабилитации дошкольников, часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(3):308–313. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-3-308-313>.  
Vavilova VP, Nechaeva IA, Vavilov AM, Tsarkova SA, Tyulyukin VA. Efficiency of modern non-medication rehabilitation methods on preschool children often suffering from Severe Acute Respiratory Syndrome. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(3):308–313. (In Russ.) <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-3-308-313>.
35. Кормазов МЮ. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2/>.  
Korkmazov MYu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2/>.
36. Буйвях АГ. *Физическая терапия в оториноларингологической практике: практическое руководство*. М.: МИА; 2019. 368 с.
37. 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/otorino20198406177>.  
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/otorino20198406177>.
38. 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, Ryazantsev 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>.
39. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Кормазов АМ. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносые хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):33–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32283511>.  
Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM. Biochemical indicators of the nature of oxidative stress depending on the ongoing postoperative therapy in patients undergoing intranasal surgery. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(5):33–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32283511>.
40. Шишукнова ТМ, Накатис ЯА, Рымша МА. Современные методы медикаментозного и физиотерапевтического лечения детей с хроническим

- аденоидитом. В: Блоцкий АА (ред). *Актуальные вопросы оториноларингологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием. Благовещенск, 4–5 июля 2022 г.* Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия; 2022. 219 с. [https://doi.org/10.22448/9785604863312\\_65](https://doi.org/10.22448/9785604863312_65).
41. Нестерова КИ, Драчук АИ, Нестеров ИА, Филиппова ОЛ, Нестерова АА. *Инновационные методы низкочастотной ультразвуковой терапии и хирургии в оториноларингологии.* Омск: Омский государственный медицинский университет; 2017. 148 с.
  42. Коркмазов МЮ. Теории биорезонанса и возможности его применения в лор-практике. *Российская оториноларингология.* 2009;(2):92–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mgszax>. Korkmazov MYu. The theory of bio-resonance and its application in ENT practice. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2009;(2):92–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mgszax>.
  43. 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>.
  44. Li X, Zhong Y, Zhang L, Xie M. Recent advances in the molecular mechanisms of low-intensity pulsed ultrasound against inflammation. *J Mol Med (Berl).* 2023;101(4):361–374. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02302-x>.
  45. Колесник КА, Каблова ОВ, Горобец СМ. Применение фототерапии в комплексном ортодонтическом лечении детей с гипердонтией. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2021;(1):50–53. <https://doi.org/10.37279/2413-0478-2021-27-1-50-55>. Kolesnik KA, Kablova OV, Gorobets SM. Application of phototherapy in complex orthodontic treatment of children with hyperdontia. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy.* 2021;(1):50–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.37279/2413-0478-2021-27-1-50-55>.
  46. Сорокина НД, Селицкий ГВ, Ильина ЕС. Нейробиологические аспекты фотокриотерапии. *Российский медицинский журнал.* 2017;23(1):46–51. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-1-46-51>. Sorokina ND, Selitskiy GV, Dina ES. The neuro-biologic aspects of photo-chromotherapy. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2017;23(1):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-1-46-51>.
  47. Khan MA, Pogonchenkova IV, Petrova MS. Children's Balneotherapy and Physiotherapy: Yesterday, Today, Tomorrow: a Review. *Bull Rehab Med.* 2022;21(4):10–16. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-4-10-16>.
  48. Nosetti L, Zaffanello M, De Bernardi di Valserra F, Simoncini D, Beretta G, Guacci P et al. Exploring the Intricate Links between Adenotonsillar Hypertrophy, Mouth Breathing, and Craniofacial Development in Children with Sleep-Disordered Breathing: Unraveling the Vicious Cycle. *Children (Basel).* 2023;10(8):1426. <https://doi.org/10.3390/children10081426>.
  49. Niedzielski A, Chmielik LP, Mielnik-Niedzielska G, Kasprzyk A, Bogustawska J. Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance. *BMI Paediatr Open.* 2023;7(1):e001710. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001710>.
  50. Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J, Laidlaw TM, Azar CR, Al-Ahmad MS et al. WAO-ARIA consensus on chronic cough – Part III: Management strategies in primary and cough-specialty care. Updates in COVID-19. *World Allergy Organ J.* 2022;15(5):100649. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100649>.
  51. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Дубинец ИД, Корнова НВ. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии.* 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>. Korkmazov MYu, Zyrianova KS, Dubinets ID, Kornova NV. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Коркмазов

Концепция и дизайн исследования – А.М. Коркмазов

Написание текста – А.М. Коркмазов, А.В. Солодовник, Н.В. Корнова

Сбор и обработка литературы – Н.В. Корнова, А.В. Тесленко

Статистическая обработка – С.В. Перминов, Л.С. Крашенинникова

Редактирование – А.М. Коркмазов

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Arsen M. Korkmazov

Study concept and design – Arsen M. Korkmazov

Text development – Arsen M. Korkmazov, Anna V. Solodovnik, Natalya V. Kornova

Collection and processing of literature – Natalya V. Kornova, Anna V. Teslenko

Statistical processing – Sergei V. Perminov, Lily S. Krashennikova

Editing – Arsen M. Korkmazov

#### Информация об авторах:

**Коркмазов Арсен Мусосович**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [Korkmazov74@gmail.com](mailto:Korkmazov74@gmail.com)

**Солодовник Анна Валерьевна**, аспирант кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [anna-solodovnik@yandex.ru](mailto:anna-solodovnik@yandex.ru)

**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](mailto:versache-k@mail.ru)

**Крашенинникова Лилия Сергеевна**, аспирант кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [bookwoor@mail.ru](mailto:bookwoor@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Arsen M. Korkmazov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [Korkmazov74@gmail.com](mailto:Korkmazov74@gmail.com)

**Anna V. Solodovnik**, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [anna-solodovnik@yandex.ru](mailto:anna-solodovnik@yandex.ru)

**Natalya 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](mailto:versache-k@mail.ru)

**Lily S. Krashennikova**, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [bookwoor@mail.ru](mailto:bookwoor@mail.ru)

# Влияние левилимаба на клинику и динамику биомаркеров воспаления у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19

Т.Н. Ниженко, Е.В. Ших, Ж.М. Сизова, В.Н. Дроздов, Н.И. Лapidус<sup>✉</sup>, nat\_lap@mail.ru, А.Е. Пахомова

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

## Резюме

**Введение.** В настоящее время хорошо известно, что у части пациентов с COVID-19 развивается патологическая системная воспалительная реакция с осложнениями, приводящими к полиорганной недостаточности. Необходимо как можно раньше оценить тяжесть и прогноз заболевания, а также эффективность проведенного лечения. С этой целью используется ряд лабораторных показателей, таких как С-реактивный белок (СРБ), IL-6, фибриноген, ферритин, на основании динамики которых можно определить прогноз заболевания.

**Цель.** Оценить эффективность применения левилимаба у амбулаторных пациентов с COVID-19 на основании динамики изменений лабораторных показателей активности воспаления крови.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 120 пациентов с COVID-19, получавшие стандартную терапию (СТ). Пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу больных, получивших 2 инъекции блокатора рецепторов IL-6 левилимаба, входили 47 мужчин и 29 женщин (средний возраст 46,7 года); контрольную группу, находившуюся только на СТ, составили 21 мужчина и 23 женщины (средний возраст 46,3 ± 2 года).

**Результаты.** В основной группе отмечалась более быстрая нормализация лабораторных показателей активности воспаления. Уровень СРБ через 14 дней наблюдения в основной группе статистически значимо снизился на 18,9 (67%) ( $p < 0,05$ ), а в группе контроля на 14,3 (46,9%) ( $p < 0,05$ ). Уровень IL-6 у больных контрольной группы статистически значимо снизился, а в группе левилимаба не изменился. Динамика уровня фибриногена показала, что в группе пациентов, получавших левилимаб, отмечалось статистически значимое снижение фибриногена на 35% от исходного уровня ( $p < 0,05$ ), в отличие от группы контроля, где показатели фибриногена практически не изменились (снижение на 3,8%) ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Терапия левилимабом, проведенная в начале заболевания коронавирусной инфекции, приводит к более быстрой нормализации лабораторных показателей активности воспаления и способствует предотвращению тяжелого течения COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, левилимаб, С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген, противовоспалительная терапия

**Для цитирования:** Ниженко ТН, Ших ЕВ, Сизова ЖМ, Дроздов ВН, Лapidус НИ, Пахомова АЕ. Влияние левилимаба на клинику и динамику биомаркеров воспаления у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19. *Медицинский совет.* 2024;18(9):116–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-201>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The effect of levilimab on the clinical presentations and changes in inflammatory biomarkers in outpatients with mild to moderate COVID-19

Tatiana N. Nizhenko, Evgenia V. Shikh, Zhanna M. Sizova, Vladimir N. Drozdov, Natalia I. Lapidus<sup>✉</sup>, nat\_lap@mail.ru, Angelina E. Pakhomova

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

## Abstract

**Introduction.** It is now well known that a proportion of patients with COVID-19 develop a pathological systemic inflammatory response with complications resulting in multiple organ failure. The severity and prognosis of the disease, as well as the effectiveness of the treatment provided should be assessed as early as possible. For this purpose, a number of laboratory markers are used, such as C-reactive protein (CRP), IL-6, fibrinogen, ferritin, and changes in these parameters serve as a basis for the disease prognosis.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of levilimab in outpatients with COVID-19 based on the analysis of changes in laboratory markers of blood inflammatory activity.

**Material and methods.** A total of 120 patients with COVID-19 receiving standard therapy (ST) were included in the study. The patients were divided into 2 groups: the treatment group of patients who received 2 injections of levilimab, IL-6 receptor blocker, included 47 men and 29 women (average age 46.7 years); the control group, who only received CT, included 21 men and 23 women (average age 46.3 ± 2 years).

**Results.** The treatment group demonstrated a faster normalization of laboratory markers of inflammatory activity. After 14 days of follow-up, the CRP levels in the treatment group decreased significantly by 18.9 (67%) ( $p < 0.05$ ), and in the control group

by 14.3 (46.9%) ( $p < 0.05$ ). The IL-6 level significantly decreased in patients of the control group, but did not change in the levilimab group. The changes in fibrinogen levels showed that the group of patients, who received levilimab, had a significant decrease in fibrinogen by 35% from baseline ( $p < 0.05$ ), in contrast to the control group, in which fibrinogen levels virtually did not change (3.8% decrease) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Levilimab therapy carried out at onset of coronavirus infection results in a faster normalization of laboratory markers of inflammatory activity and helps prevent the severe course of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, levilimab, C-reactive protein, interleukin-6, fibrinogen, anti-inflammatory therapy

**For citation:** Nizhenko TN, Shikh EV, Sizova ZM, Drozdov VN, Lapidus NI, Pakhomova AE. The effect of levilimab on the clinical presentations and changes in inflammatory biomarkers in outpatients with mild to moderate COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-201>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что вирус COVID-19 вызывает повреждение эндотелиальных клеток с последующим развитием эндотелиита и тромбозов, нарушение регуляции иммунного ответа, что в дальнейшем приводит к полиорганной недостаточности, связанной с высокой летальностью [1–3]. В связи с этим особенно важным представляется как можно точнее выделять пациентов с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. С этой целью успешно используется определение уровня биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли (TNF)  $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6), которые могут быть значительно повышены у пациентов с инфекцией COVID-19 [4–6]. В последующем к провоспалительной стадии и активации иммунной системы присоединяются признаки подавления иммунитета, которые характеризуются лимфопенией, низким количеством CD4 и CD8 Т-клеток, повышающими риск бактериальной инфекции [7–10]. Важнейшая роль иммунных механизмов в развитии тяжелых форм COVID-19 позволила использовать эффективность иммуномодулирующих методов лечения. Для подавления гипериммунного воспалительного ответа, вызванного COVID-19, использовались «антицитокиновые» препараты, в частности ингибиторы IL-6, первые сообщения об эффективности которых при COVID-19 были опубликованы уже вскоре после начала пандемии в Китае и Италии, а затем и в других странах [11–14]. Препараты этой группы представляют собой моноклональные антитела, которые взаимодействуют с рецепторами IL-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) или непосредственно с цитокином (олокизумаб) [15–17]. При этом у пациентов с COVID-19 тяжелого течения не было выявлено достоверной разницы в эффективности тоцилизумаба и олокизумаба [18].

В Российской Федерации разработан еще один ингибитор IL-6 препарат левилимаб, который на данный момент является единственным ингибитором как растворимых, так и мембранных рецепторов IL-6, и разрешен к применению при коронавирусной инфекции. Особенность его молекулы – глубокая модификация Fc-фрагмента, нацеленная на улучшение фармакокинетических параметров с удлинением периода полувыведения и снижение явлений цитотоксичности с улучшением переносимости терапии [19].

Клиническая эффективность левилимаба была доказана в нескольких исследованиях. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA отмечено клиническое улучшение на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусной пневмонии тяжелого течения без необходимости инвазивной вентиляции легких, получавших левилимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации с СТ ( $n = 103$ ), по сравнению с 42,7% пациентов в группе СТ и плацебо ( $p = 0,0034$ ). Кроме того, у пациентов из группы левилимаба начиная с 13-го дня отметили более высокую частоту выписки из стационара, составившую 53,9% по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами ( $p > 0,05$ ) [19, 20].

В ходе многоцентрового открытого обсервационного клинического исследования по влиянию препарата левилимаба (Илсира®, АО «БИОКАД», Россия) в комбинации со СТ на динамику инфекционного процесса у больных с тяжелым течением COVID-19 было доказано, что данный препарат при включении в стандартную схему терапии обладает значимым противовоспалительным эффектом и снижает вероятность прогрессии деструкции легочной ткани. В данном исследовании пациентам 1-й группы ( $n = 100$ ) назначали подкожно однократно левилимаб в дозе 162 мг в сочетании со СТ. Пациенты 2-й группы ( $n = 139$ ) получали барицитиниб в дозе 4 мг 2 раза в сут. в течение 7 дней в сочетании со СТ. Пациенты 3-й группы ( $n = 200$ ) получали только СТ, которая включала фавипиравир, ривароксабан, левофлоксацин и парацетамол. По результатам исследования частота госпитализации пациентов с COVID-19 была минимальной в группе левилимаба в дополнение к СТ. По результатам лабораторных исследований у пациентов, получавших левилимаб в сочетании с СТ, была достигнута наилучшая динамика изменения СРБ с достоверно наибольшего уровня (мг/л) к наименьшему по сравнению с другими группами. В группе пациентов, получавших левилимаб, исходно был наименьший уровень лимфоцитов, однако к 5-му дню лечения положительная динамика нарастания их уровня не уступала по сравнению с другими группами. Пациенты из группы левилимаба достоверно реже нуждались в кислородной поддержке по сравнению с группой СТ. Также в этой группе не было госпитализированных пациентов, переведенных на ИВЛ [21].

Возможности фармакотерапии амбулаторных пациентов с высоким риском развития осложнений на фоне легкого / среднетяжелого течения коронавирусной инфекции в значительной мере ограничены, что обуславливает необходимость изучения возможностей дополнения стандартной схемы лечения таргетными препаратами. Доступные результаты клинических исследований левелимаба позволили предположить, что раннее назначение этих препаратов с целью умеренной иммуносупрессии в добавление к СТ на амбулаторном этапе может снизить риск тяжелой пневмонии у коморбидных пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции. В связи с этим нами было проведено исследование по изучению влияния левелимаба на клинику и динамику уровней биомаркеров воспаления у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

**Цель** исследования – оценить эффективность применения левелимаба у амбулаторных пациентов с COVID-19 на основании динамики изменений лабораторных показателей активности воспаления крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное одноцентровое исследование было последовательно включено 120 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (68 мужчин (57%) и 52 женщины (43%)) в возрасте от 23 до 64 лет (средний возраст – 46,5 года), наблюдавшихся амбулаторно в Городской поликлинике № 2 Департамента здравоохранения города Москвы в период с сентября 2021 г. по январь 2022 г. Анамнестически длительность заболевания к моменту обращения пациента в поликлинику составила в среднем 6,4 дня. Инфекция COVID-19 была подтверждена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обязательным критерием включения пациентов в исследование явилось подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями) и отраженных в ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», правилами ICH GCP и действующими нормативными требованиями.

Критериями невключения в исследование являлись отсутствие подписанного информированного согласия, отрицательный результат ПЦР-теста, противопоказания к введению левелимаба, другие клинически значимые активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания.

После постановки диагноза всем пациентам назначалась СТ согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)», действовавшим на момент проведения исследования [22]. Стандартная терапия включала прием жаропонижающих лекарственных средств (парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства), противовирусных препаратов (фавипиравир, триазапирин), пероральных

антикоагулянтов (ривароксабан, аписксабан) (табл. 1). Затем пациенты методом конвертов были рандомизированы в 2 группы: основную, включавшую терапию левелимабом в дополнение к СТ, и контрольную, где использовалась только СТ. Основную группу составили 76 пациентов (47 мужчин, 29 женщин, средний возраст – 46,7 года), контрольную – 44 пациента (21 мужчина, 23 женщины, средний возраст – 46,3 года). Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, частоте сопутствующих заболеваний, которые могли способствовать более тяжелому течению COVID-19. Распространенность поражения легких по данным КТ и длительность заболевания также не отличались в 2 группах.

Левелимаб вводился пациенту подкожно в дозе 162,0 мг однократно в сут. в день включения в исследование и на 7-й день лечения. Согласно инструкции препарат

- **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных
- **Table 1.** Clinical characteristics of patients

Характеристика	Больные, получившие левелимаб (n = 76), n (%)	Больные, не получившие левелимаб (n = 44), n (%)
Средний возраст; лет M(s)	46,7 (10,8)	46,3 (11,2)
Пол (м/ж)	47 (62%) / 29 (38%)	21 (48%) / 23 (52%)
Дни от появления первых симптомов заболевания	6,36 (2,04)	6,4 (2,9)
<i>Сопутствующие заболевания</i>		
Гипертоническая болезнь	18 (24%)	10 (23%)
Сахарный диабет 2-го типа	2 (3%)	–
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	22 (29%)	16 (36%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (3%)	2 (5%)
Стабильная стенокардия	2 (3%)	2 (5%)
Инсульт в анамнезе	3 (4%)	3 (7%)
<i>Факторы риска</i>		
Курение	8 (11%)	2 (5%)
<i>Степень поражения легких по данным КТ</i>		
Без изменений	4 (5%)	1 (2%)
От 0 до 25% (КТ 1)	65 (86%)	39 (89%)
От 25 до 50% (КТ 2)	7 (9%)	4 (9%)
<i>Жаропонижающая и противовоспалительная терапия</i>		
Парацетамол	21 (28%)	11 (25%)
НПВП	55 (72%)	33 (75%)
<i>Противовирусные</i>		
Фавипиравир	56 (74%)	32 (73%)
Триазапирин	20 (26%)	12 (27%)
<i>Антикоагулянты</i>		
Ривароксабан 10 мг	61 (80%)	38 (86%)
Аписксабан 2,5 мг	11 (14%)	6 (14%)
Не принимали	4 (6%)	–

вводился с помощью преднаполненного шприца в область передней брюшной стенки (отступая не менее 5 см от пупка), либо в область передней и боковой поверхности бедра или средней трети наружной части плеча.

Всем пациентам проводили клинико-инструментальное обследование: осмотр, измерение температуры тела и степени насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), компьютерную томографию легких (КТ), общий и биохимический анализы крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина (ФР), фибриногена, D-димера, ИЛ-6 и проадреномедуллина в крови (про-АДМ). Концентрацию про-АДМ измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора Human MR pro-ADM ELISA Kit (FineTest, Китай).

Клиническое наблюдение за пациентами осуществлялось ежедневно дистанционно посредством телефонных звонков. Лабораторные исследования проводились в день обращения и повторно на 14-й день от начала лечения. Больные ежедневно вели дневник наблюдения, в одно и то же время утром проводили термометрию, оценивали по предлагаемым опросникам степень выраженности кашля, слабости и давали общую оценку своему состоянию. Повторно осмотр больных с регистрацией температуры тела медицинским персоналом и пульсоксиметрией проводили на 7-й день от начала лечения, лабораторные исследования – на 14-й день. Конечной точкой исследования была госпитализация пациента в случае ухудшения тяжести течения заболевания. В случае госпитализации наблюдение за пациентом прекращали.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении результаты представляли в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (s). При наличии нормального распределения использовали критерий Стьюдента (t) или парный критерий (t) для парных выборок. При отсутствии нормального распределения использовали U-тест Манна – Уитни и для парных выборок. Достоверность разницы по распределению качественных признаков в группах оценивали по критерию  $\chi^2$ . Для оценки риска конечных точек проводили однофакторный регрессионный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

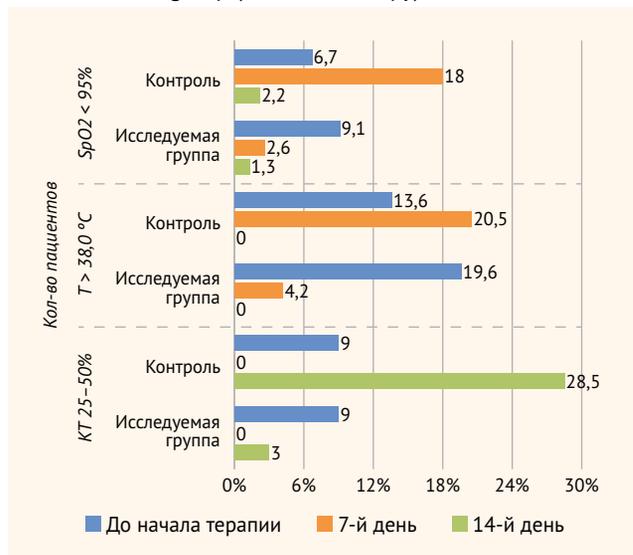
Анализ клинических симптомов при включении пациентов с COVID-19 в исследование не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами по частоте лихорадки (>38,0 °C), снижения SpO<sub>2</sub> < 95% и распространенности поражения легких по данным КТ (рис. 1). На 7-й день после включения больных в исследование частота лихорадки в основной группе (без учета госпитализированных пациентов, выбывших из исследования) была достоверно ниже, чем в контрольной (3,9 и 20,5% соответственно; p < 0,05), на 14-й день наблюдения температура тела у всех пациентов нормализовалась. Доля пациентов с SpO<sub>2</sub> < 95% в основной группе

на 7-й день наблюдения также была достоверно ниже, чем в контрольной (2,6 и 18,0% соответственно; p < 0,05).

Показатели клинического, биохимического анализа крови и коагулограммы у больных основной и контрольной групп в начале исследования статистически значимо не отличались (табл. 2).

● **Рисунок 1.** Динамика клинических проявлений коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных исследуемой группы (получившие левелимаб) и контрольной группы (стандартная терапия)

● **Figure 1.** Changes in clinical symptoms of coronavirus infection (COVID-19) in patients of the treatment group (levilimab) and the control group (standard therapy)



● **Таблица 2.** Лабораторные показатели воспалительной активности у больных острой коронавирусной инфекцией [M(σ)]

● **Table 2.** Laboratory markers of inflammatory activity in patients with acute coronavirus infection [M(σ)]

Лабораторные показатели	Получавшие левелимаб (исследуемая группа)		Не получавшие левелимаб (контрольная группа)	
	При включении n = 76	14-й день n = 63	При включении n = 44	14-й день n = 28
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	5,14 (1,7)	5,84 (1,3) <sup>2</sup>	5,8 (2,4)	7,2 (2,7) <sup>1,2</sup>
Нейтрофилы (x10 <sup>9</sup> /л)	3,38 (1,1)	2,99 (0,91)	3,8 (1,7)	4,1 (1,4) <sup>1</sup>
Лимфоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	1,35 (0,45)	2,04 (0,59) <sup>2</sup>	1,42 (0,57)	1,96 (0,53) <sup>2</sup>
Моноциты (x10 <sup>9</sup> /л)	0,47 (0,08)	0,49 (0,04)	0,5 (0,1)	0,7 (0,09) <sup>1,2</sup>
Эозинофилы (x10 <sup>9</sup> /л)	0,126 (0,07)	0,184 (0,05) <sup>2</sup>	0,148 (0,04)	0,159 (0,06) <sup>1</sup>
СОЭ (мм/ч)	28,8 (3,9)	14,8 (1,4) <sup>2</sup>	30,0 (3,7)	36,8 (2,8) <sup>1</sup>
СРБ (мг/л)	28,2 (8,8)	9,3 (1,4) <sup>2</sup>	30,5 (7,7)	16,2 (3,8) <sup>1,2</sup>
Фибриноген (г/л)	4,48 (1,0)	2,87 (0,74) <sup>2</sup>	4,75 (0,93)	4,57 (0,73) <sup>1</sup>
Ферритин (мкг/л)	367,8 (48,6)	335,5 (23,5) <sup>2</sup>	379,7 (65,4)	357,6 (58,1) <sup>1</sup>
ИЛ6 (пг/мл)	24,7 (7,7)	38,1 (12,6)	27,6 (7,9)	7,9 (2,5) <sup>1,2</sup>
Проадреномедуллин (нг/л)	0,547 (0,134)	0,368 (0,086) <sup>2</sup>	0,519 (0,169)	0,448 (0,121) <sup>1</sup>

Примечание. 1 – достоверность разницы между исследуемой группой и группой сравнения по критерию t (Стьюдента), p < 0,05. 2 – достоверность разницы в группе между днем включения в исследование и 14-м днем наблюдения по парному критерию t (Стьюдента), p < 0,05.

На 14-й день наблюдения в обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение количества лейкоцитов, которое было значительно выше в контрольной группе. Уровень лейкоцитов у пациентов, получавших левелимаб, был выше на 13,6% ( $p < 0,05$ ) от исходного уровня, а в контрольной группе – на 24,1% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у больных контрольной группы наблюдалось увеличение количества нейтрофилов, в то время как в исследуемой группе оно снизилось и на 14-й день было статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших левелимаб. В обеих группах на 14-й день наблюдалось статистически значимое повышение количества эозинофилов и лимфоцитов, которое было сопоставимым в 2 группах.

Уровень СРБ через 14 дней наблюдения в основной группе статистически значимо снизился на 18,9 (67%) ( $p < 0,05$ ), в группе контроля – на 14,3 (46,9%) ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика выявлена и при анализе содержания фибриногена в обеих группах. В основной группе было отмечено статистически значимое снижение фибриногена на 35% от исходного уровня, в отличие от группы контроля, где показатели фибриногена практически не изменились (снижение на 3,8%) ( $p < 0,05$ ). У больных на СТ острой коронавирусной инфекции уровень ИЛ-6 статистически значимо снизился с 27,6 до 7,9 пг/мл, в то время как у больных, получавших левелимаб, отмечался рост уровня ИЛ-6 – с 24,7 до 38,1 пг/мл, но данные изменения были статистически не значимы. Содержание ферритина и про-АДМ на фоне терапии у больных обеих групп статистически значимо не изменилось.

За время наблюдения были госпитализированы 29 (24%) пациентов с COVID-19. Причинами госпитализации явились сохраняющаяся лихорадка ( $>38,0$  °C) к 7-му дню заболевания у 12 (41,2%) пациентов, снижение  $SpO_2 < 95\%$  у 10 (34,5%), увеличение распространенности поражения легких по данным КТ у 6 (21,3%), желудочно-кишечное кровотечение у 1 (3,5%) пациента.

Факторами риска госпитализации служили артериальная гипертензия (ОР 1,49; 95% ДИ 0,8–2,8;  $p = 0,123$ ), индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> (1,96; 1,52–3,2;  $p = 0,007$ ) и распространенность поражения легких 25–50% на момент включения в исследование (8,37; 2,37–29,3;  $p = 0,0009$ ). Хотя бы один фактор риска из перечисленных выше имелся у 64 из 120 пациентов.

В основной и контрольной группах были госпитализированы 13 из 76 (17,1%) пациентов и 16 из 44 пациентов (36,4%) ( $p = 0,018$ ). Таким образом, применение левелимаба привело практически к двукратному снижению риска госпитализации (ОР 0,47; 95% ДИ 0,25–0,88;  $p = 0,019$ ). Сходные результаты были получены среди пациентов с факторами риска. Среди них были госпитализированы 10 (23,8%) из 42 пациентов группы левелимаба и 11 (50,0%) из 22 пациентов контрольной группы (ОР 0,47; 05% ДИ 0,24–0,94;  $p = 0,033$ ).

К 14-му дню наблюдения был выписан 91 (76%) пациент, 63 (69%) из исследуемой группы и 28 (31%) из контрольной группы. Методом Каплана–Мейера была проанализирована вероятность благоприятного течения

острой коронавирусной инфекции (рис. 2). Пропорция «госпитализации» для больных, получавших левелимаб, составила  $0,83 \pm 0,043$ , это выше, чем для больных, получавших СТ, –  $0,59 \pm 0,053$ . Соотношение наблюдаемой / ожидаемой «госпитализации» соответственно составляло 0,69 и 1,57. Достоверность разницы для кривых Каплана–Мейера была статистически значима  $\chi^2 = 5,33$ ,  $p = 0,021$  (рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

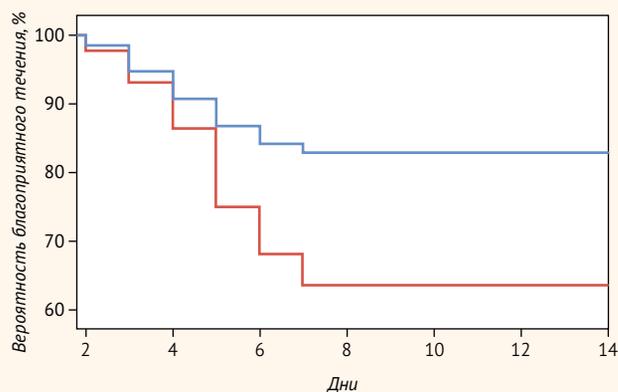
Результаты проведенного исследования показали, что если до начала лечения статистически значимой разницы в показателях воспалительной активности между больными основной группы и группы сравнения не отмечалось, то к 14-му дню наблюдения лабораторные показатели воспаления у больных, получавших левелимаб, были статистически значимо ниже.

Положительная динамика в уровне лейкоцитов у больных COVID-19, получавших СТ, отличалась от больных COVID-19, получавших левелимаб. В группе сравнения отмечался статистически значимый рост уровня лейкоцитов, к 14-му дню лечения он был статистически значимо выше, чем у больных основной группы. При этом отмечено увеличение числа всех популяций лейкоцитов: нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов.

Одним из основных отличий между больными, получавшими СТ и левелимаб и только СТ, было изменение уровня ИЛ-6. При включении в исследование уровень ИЛ-6 в обеих группах больных статистически значимо не отличался. Таким образом, применение левелимаба у больных острой коронавирусной инфекцией приводило к более выраженному купированию воспалительного синдрома и предупреждало развитие системной воспалительной реакции и ее осложнений. Необходимо отметить, что положительная динамика показателей воспалительной активности прямо коррелировала с динамикой клинической картины.

● **Рисунок 2.** Кривые Каплана для госпитализации пациентов с острой коронавирусной инфекцией основной и контрольной групп

● **Figure 2.** Kaplan curves for hospitalized patients with acute coronavirus infection in the treatment and control groups



Переносимость левелимаба была хорошая. Не было отмечено нежелательных лекарственных реакций на введение препарата.

Результаты нашего исследования подтверждаются данными других авторов. Так, клиническая эффективность левелимаба была продемонстрирована в отношении внутригоспитальной летальности как при среднетяжелом течении COVID-19 (6% в группе левелимаба и 10% в группе стандартной терапии,  $p < 0,01$ ), так и при тяжелом течении (63 и 82% соответственно,  $p < 0,01$ ) [23]. Еще в одном исследовании было показано, что при применении левелимаба доля выписанных из стационара пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 составила 92,7%. При этом уже с 3-х сут. после введения препарата отмечалось снижение потребности в кислородотерапии. Наилучшие исходы определялись у пациентов с КТ-1-3, которым левелимаб

вводили в первые 2 сут. после поступления в стационар, что подтверждает целесообразность и эффективность упреждающего подхода в противовоспалительной патогенетической терапии [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение левелимаба значительно ускоряет нормализацию лабораторных показателей активности воспаления крови пациентов с подтвержденным COVID-19. Раннее назначение левелимаба больным COVID-19 легкой и средней степени тяжести может быть эффективным для предотвращения тяжелого течения заболевания на амбулаторном этапе лечения.



Поступила / Received 01.03.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2024  
Принята в печать / Accepted 11.04.2024

## Список литературы / References

- Астаповский АА, Дроздов ВН, Ших ЕВ, Лазарева НБ, Сереброва СЮ. Прогностическое значение проадrenomедулина у больных с COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(14):200–205. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-200-205>.
- Astapovskii AA, Drozdov VN, Shikh EV, Lazareva NB, Serebrova SYu. Prognostic value of proadrenomedullin in patients with COVID-19. *Meditinskiiy Sovet*. 2022;16(14):200–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-200-205>.
- Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489–493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
- Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):663. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>.
- Pal S, Sengupta S, Lahiri S, Ghosh A, Bhowmick K. Role of biomarkers in prognostication of moderate and severe COVID-19 cases. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(12):3186–3193. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_423\\_23](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_423_23).
- Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409–2411. <https://doi.org/10.1002/jmv.26097>.
- Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med*. 2020;14(2):117–125. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0773-x>.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
- Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1365–1371. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2020-0411>.
- Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2022;37(7):857–869. <https://doi.org/10.1177/08850666211045626>.
- Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110698>.
- Shubham A, Zeenat F. IL-6 Inhibitors in the Treatment of Serious COVID-19: A Promising Therapy? *Pharmacuet Med*. 2020;34(4):223–231. <https://doi.org/10.1007/s40290-020-00342-z>.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
- Bennardo F, Buffone C, Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with Tocilizumab: Possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*. 2020;106:104659. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104659>.
- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
- Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41–51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.
- Buryachkovskaya L, Lomakin N, Melkumyants A, Docenko J, Serebruany V. Impact of olokizumab on platelets, leukocytes and erythrocytes during mild COVID-19. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(3):549–551 <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2203065>.
- Бобкова СС, Жуков АА, Проценко ДН, Самойленко ВВ, Тюрин ИН. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;(1):69–76. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-69-76>.
- Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, Samoilenko VV, Tyurin IN. Comparative study of monoclonal anti-IL-6 antibodies in preparations in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*. 2021;(1):69–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-69-76>.
- Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, Mazurov VI, Musaev GH, Moiseeva OM et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021;70(10-12):1233–1246. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>.
- Новиков ПИ, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Акулкина ЛА, Надточеева ВБ, Моисеев СВ. Левелимаб в лечении COVID-19. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):67–75. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-67-75>.
- Novikov PI, Brovko MYu, Sholomova VI, Akulkina LA, Nadtocheyeva VB, Moiseyev SV. Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(3):67–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-67-75>.
- Хрипун АИ, Старшинин АВ, Антипова ЮО, Лысенко МА, Урожаева ЮВ, Гавриленко ОФ и др. Опыт применения левелимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):668–674. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>.
- Khripun AI, Starshinin AV, Antipova YuO, Lysenko MA, Urozhayeva YuV, Gavrilenko OF et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in out-patient COVID-19 patients' treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(5):668–674. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>.
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. 2021. 225 с. Режим доступа: <https://www.nasci.ru/?id=40123>.
- Гомон ЮМ, Стрижелецкий ВВ, Иванов ИГ, Балькина ЮЕ, Ермолев МВ, Колбин АС и др. Эффективность применения левелимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):36–47. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.164>.
- Gomon YuM, Strizheletsky VV, Ivanov IG, Balykina YuE, Ermolov MV, Kolbin AS et al. Efficiency of Levilimab in patients with moderate and severe

COVID-19. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):36–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.164>.

24. Тавлуева ЕВ, Иванов ИГ, Лыткина КА, Плесовский ПА, Безуглая ТВ, Фридман СР и др. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике.

*Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):31–37. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.

Tavluueva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, Plesovskiy PA, Bezuglaya TV, Fridman SR et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(3):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ж.М. Сизова, Е.В. Ших**

Концепция и дизайн исследования – **Т.Н. Ниженко**

Написание текста – **Т.Н. Ниженко**

Сбор и обработка материала – **Т.Н. Ниженко**

Обзор литературы – **Н.И. Лapidus**

Анализ материала – **Т.Н. Ниженко, А.Е. Пахомова**

Статистическая обработка – **В.Н. Дроздов**

Редактирование – **Ж.М. Сизова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Ж.М. Сизова, Е.В. Ших**

### Contribution of authors:

Concept of the article – **Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh**

Study concept and design – **Tatiana N. Nizhenko**

Text development – **Tatiana N. Nizhenko**

Collection and processing of material – **Tatiana N. Nizhenko**

Literature review – **Natalia I. Lapidus**

Material analysis – **Tatiana N. Nizhenko, Angelina E. Pakhomova**

Statistical processing – **Vladimir N. Drozdov**

Editing – **Zhanna M. Sizova**

Approval of the final version of the article – **Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh**

### Информация об авторах:

**Ниженко Татьяна Николаевна**, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6194-4422>; [dr.nizhenko@gmail.com](mailto:dr.nizhenko@gmail.com)

**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Сизова Жанна Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, директор Методического центра аккредитации специалистов, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>; [sizova-klinifarma@mail.ru](mailto:sizova-klinifarma@mail.ru)

**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Лapidus Наталья Ильинична**, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>; [nat\\_lap@mail.ru](mailto:nat_lap@mail.ru)

**Пахомова Ангелина Евгеньевна**, ординатор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7541-6391>; [pakhomova1998@rambler.ru](mailto:pakhomova1998@rambler.ru)

### Information about the authors:

**Tatiana N. Nizhenko**, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6194-4422>; [dr.nizhenko@gmail.com](mailto:dr.nizhenko@gmail.com)

**Evgenia V. Shikh**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Head of the Institute for Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Zhanna M. Sizova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of medical and social assessment, urgent and ambulatory care of Internal Diseases, Head of the Methodological Centre for Accreditation of Specialists, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>; [sizova-klinifarma@mail.ru](mailto:sizova-klinifarma@mail.ru)

**Vladimir N. Drozdov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Natalia I. Lapidus**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of medical and social assessment, urgent and ambulatory care of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>; [nat\\_lap@mail.ru](mailto:nat_lap@mail.ru)

**Angelina E. Pakhomova**, Resident of the Department of Medical and Social Assessment, Urgent and Ambulatory Care of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7541-6391>; [pakhomova2000@rambler.ru](mailto:pakhomova2000@rambler.ru)

# Синдром усталости после перенесенной инфекции COVID-19: итоги личных наблюдений

П.Е. Колесников<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-3144-3143>, Poulk17@gmail.ru

А.А. Визель<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

А.Р. Абашев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6584-6803>, Almir.Abashev@tatar.ru

Л.В. Давыдова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-9075-0348>, Liliya.Davydova@tatar.ru

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Республики Татарстан; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 40/11

<sup>3</sup> Республиканский медицинский информационно-аналитический центр Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420073, Россия, Казань, ул. Аделя Кутуя, д. 88

## Резюме

**Введение.** Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 явилась вызовом для систем здравоохранения по всему миру, однако, по мере роста числа выживших после перенесенного COVID-19 накапливаются данные о длительно сохраняющихся после острой фазы инфекции симптомах. По данным некоторых исследований, общее число описанных симптомов может достигать 200, но ключевым проявлением у таких пациентов считается усталость. Существенной проблемой при изучении усталости остается субъективность этого понятия: отсутствие валидизированных методов оценки не позволяет адекватно оценить распространенность и значимость усталости у пациентов с поражением легких, вызванных COVID-19.

**Цель.** Оценить распространенность синдрома усталости у пациентов с поражением легких, вызванных COVID-19, при помощи валидизированного инструмента – шкалы оценки усталости Fatigue Assessment Scale, и факторы риска развития этого состояния.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализирована медицинская документация у перенесших госпитализацию по поводу ПЦР-подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением легких пациентов (n = 100), оцененных при помощи шкалы FAS. Создана база данных. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием стандартных методов.

**Результаты.** Объективно оцененная усталость выявлена у большинства пациентов (66%). Выявлена статистически значимая связь между синдромом усталости и ожирением, тяжестью течения острой фазы инфекции, наличием сопутствующей патологии, индексом коморбидности Чарлсона.

**Выводы.** Использование методов объективизации позволяет оценить распространенность и значимость синдрома усталости у пациентов с поражением легких, вызванных COVID-19, провести статистический анализ возможных факторов риска развития этого состояния.

**Ключевые слова:** шкала оценки усталости Fatigue Assessment Scale (FAS), долгий COVID-19, ожирение, индекс коморбидности Чарлсона, пандемия

**Для цитирования:** Колесников ПЕ, Визель АА, Абашев АР, Давыдова ЛВ. Синдром усталости после перенесенной инфекции COVID-19: итоги личных наблюдений. *Медицинский совет.* 2024;18(9):124–132. <https://doi.org/10.21518/ms2024-062>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Fatigue syndrome after COVID-19 infection: results of personal observations

Pavel E. Kolesnikov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-3144-3143>, Poulk17@gmail.ru

Alexander A. Vizel<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Almir R. Abashev<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6584-6803>, Almir.Abashev@tatar.ru

Lilia V. Davydova<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-9075-0348>, Liliya.Davydova@tatar.ru

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan; 40/11, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>3</sup> Republican Medical Information and Analytical Centre of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 88, Adel Kutuya St., Kazan, 420073, Russia

## Abstract

**Introduction.** The novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic has presented challenges for health systems globally. However, as the number of COVID-19 survivors continue to increase, we get more and more evidence on the long-lasting symptoms after an acute infection. According to some studies, the total number of symptoms described can reach 200, but fatigue is considered the key presentation in such patients. The subjectivity of fatigue concept continues to be a significant obstacle to its study: the absence of validated assessment methods does not allow to adequately assess the prevalence and significance of fatigue in patients with lung injury induced by COVID-19.

**Aim.** To assess the prevalence of fatigue syndrome in patients with lung injury induced by COVID-19 using a validated tool, the Fatigue Assessment Scale, and risk factors for the development of this condition.

**Materials and methods.** Medical records of patients hospitalised for PCR-confirmed new coronavirus infection COVID-19 with lung lesions (n = 100), evaluated using the FAS scale, were retrospectively analysed. Statistical processing of the data was performed.

**Results.** Objectively assessed fatigue was detected in 66% of patients. Statistically significant association between fatigue syndrome and obesity, severity of acute phase of infection, presence of comorbidities, Charlson comorbidity index was revealed.

**Conclusions.** The use of objectification methods makes it possible to assess the prevalence and significance of fatigue syndrome in patients with COVID-19-induced lung lesions, to perform statistical analysis of possible risk factors for the development of this condition.

**Keywords:** Fatigue Assessment Scale (FAS), long COVID-19, obesity, Charlson Comorbidity Index, pandemic

**For citation:** Kolesnikov PE, Vigel AA, Abashev AR, Davydova LV. Fatigue syndrome after COVID-19 infection: results of personal observations. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(9):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-062>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция COVID-19 вызвала пандемию и стала шок-ом для систем здравоохранения по всему миру [1]. Однако по мере роста числа пациентов, перенесших COVID-19, накапливались данные о пациентах с длительно сохраняющимися симптомами. Комплекс таких симптомов впоследствии получил название «долгий COVID-19» [2]. По некоторым оценкам этому состоянию подвержено до 10–15% всех перенесших COVID-19 [3]. По многочисленным эпидемиологическим данным, усталость – один из наиболее частых симптомов в контексте «долгого COVID-19» [4]. При этом, по данным отечественных исследований, до 91% пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, испытывают повышенную утомляемость спустя 3 мес. после выписки из стационара [5]. Важной проблемой является субъективный характер понятия «усталость», что затрудняет сбор и обработку данных. Актуальность описанной проблемы подтверждают данные, предоставленные Министерством здравоохранения Республики Татарстан, согласно которым общее число взрослых пациентов, перенесших подтвержденную новую коронавирусную инфекцию COVID-19 на территории республики с 2021 по 2023 г., составило 184 392 человека, из них стационарное лечение получали 12,2% (22 582 человека).

**Цель** – оценить распространенность усталости у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с поражением легких, выявить факторы риска развития синдрома усталости у таких пациентов с помощью валидизированной шкалы оценки усталости Fatigue Assessment Scale (FAS).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было наблюдательным, не интервенционным. Для оценки уровня усталости у пациентов, страдающих от поражения легких, вызванного COVID-19, была использована валидизированная Шкала оценки усталости Fatigue Assessment Scale (FAS), которая включает 10 вопросов с возможностью выбора только одного

ответа. За каждый ответ начисляется балл, которые затем суммируются. Если сумма баллов составляет 21 и больше, то это свидетельствует о клинически значимой усталости. Вопросы в опроснике разделены на домены, что позволяет оценить ментальную и физическую усталость отдельно [6]. FAS была валидизирована членами Российского респираторного общества, адаптирована к использованию в виде распечатки и онлайн, было получено письменное согласие разработчиков на использование в России.

Критериями включения пациентов в исследование было наличие перенесенной ранее вирусной инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной методом ПЦР, поражение легких в период острой инфекции – методом рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки (ПКТ ОГК), возраст 18 лет и старше. В качестве группы сравнения были выбраны здоровые люди в возрасте 18 лет и старше, которые прошли онлайн-опрос до объявления эпидемии COVID-19 на территории РФ. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Минимальное количество наблюдений, достаточное для получения информации со значимостью 0,05, было определено по таблице К.А. Отдельной [7] и составило 100 случаев.

Для проверки нормальности распределения всех количественных показателей был использован критерий Колмогорова – Смирнова при числе наблюдений менее 50 и критерий Шапиро – Уилка при числе наблюдений более 50. Если распределение было нормальным, то для описания признака использовались средняя арифметическая и стандартное отклонение с доверительным интервалом в 95%. В случае распределения отличного от нормального использовалось описание с помощью медианы и межквартильного интервала. Категориальные данные приводились как в абсолютных значениях, так и в процентных пунктах.

Для сравнения 2 групп количественных показателей с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента. Если распределение было не нормальным, то количественные показатели анализировались с помощью U-критерия Манна – Уитни. Анализ сопряженности четырехпольных таблиц проводился либо

с применением критерия хи-квадрат Пирсона (если ожидаемые значения более 10), либо с использованием точного критерия Фишера (если ожидаемые значения менее 10). Для оценки корреляционной связи использовался коэффициент корреляции Пирсона для нормально распределенных показателей и коэффициент ранговой корреляции Спирмана для ненормально распределенных показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Было обследовано 100 пациентов, 60 женщин и 40 мужчин, в возрасте от 25 до 84 лет, Me = 58 (50–64). Контрольную группу составили 66 добровольцев, сопоставленных по возрасту и индексу коморбидности Чарльсона, 39 женщин и 27 мужчин.

*Характеристика пациентов с клинически значимой усталостью*

При использовании шкалы FAS клинически значимая усталость была выявлена у 66% пациентов. При этом меры центральной тенденции по доменам были распределены следующим образом:

- ментальная усталость Me = 12 (9–13),
- физическая усталость Me = 17 (14–19).

Среди пациентов с клинически значимой усталостью медиана возраста составила 57 (54–60), 37,9% (25) были мужчинами, 53% (35) страдали ожирением, 71,2% (47 человек) имели сопутствующую патологию. У 69,7% (46 человек) была средняя степень тяжести, у 30,3% (20 человек) тяжелая степень. Пациенты с легкой степенью перенесенной инфекции и без поражения легких были исключены из набора.

*Характеристика пациентов из группы сравнения*

Для оценки вклада перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких в развитие синдрома усталости нами было проведено сравнение с контрольной группой. У лиц, перенесших COVID-19, она встречалась значимо чаще ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

*Взаимосвязь синдрома усталости и пола*

В нашем исследовании лица мужского пола составили 40%, женского – 60%. При оценке зависимости суммарного балла по опроснику FAS от пола статистически значимых различий установлено не было ( $p = 0,965$ ) (рис. 2). В группе сравнения так же не было выявлено значимой взаимосвязи этих параметров ( $p = 0,622$ ).

*Взаимосвязь синдрома усталости и возраста*

В исследуемой популяции возраст (согласно классификации ВОЗ) был распределен следующим образом:

- молодой (18–44 года) – 16%;
- средний (45–59 лет) – 36%;
- пожилой (60–74 года) – 40%;
- старческий (75–90 лет) – 8%.

При этом медиана возраста составила 58 (50–64) лет. Статистически значимых различий в формировании синдрома усталости у пациентов разных возрастных групп выявлено не было ( $p = 0,887$ ) (рис. 3). В группе сравнения, напротив, возраст был значимо связан с выраженностью усталости, измеренной по шкале FAS ( $p < 0,001$ ).

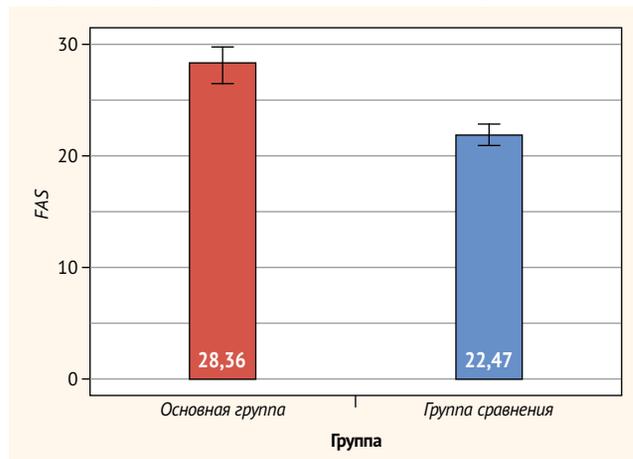
*Взаимосвязь синдрома усталости и ожирения*

В изученной популяции ожирением страдали 42% при ИМТ:  $M \pm SD$  (кг/м<sup>2</sup>) =  $28 \pm 5$  (27–29). Из них ожирение:

- 1-й степени – 30%,
- 2-й степени – 8%,
- 3-й степени – 2%.

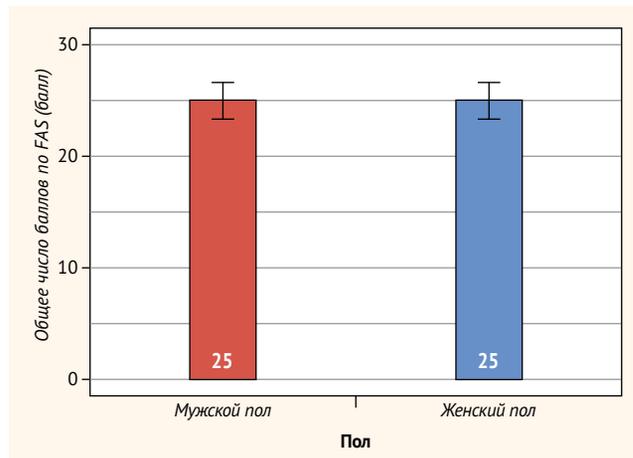
● **Рисунок 1.** Зависимость балла по FAS от COVID-19 в анамнезе

● **Figure 1.** Dependence of FAS score on history of COVID-19



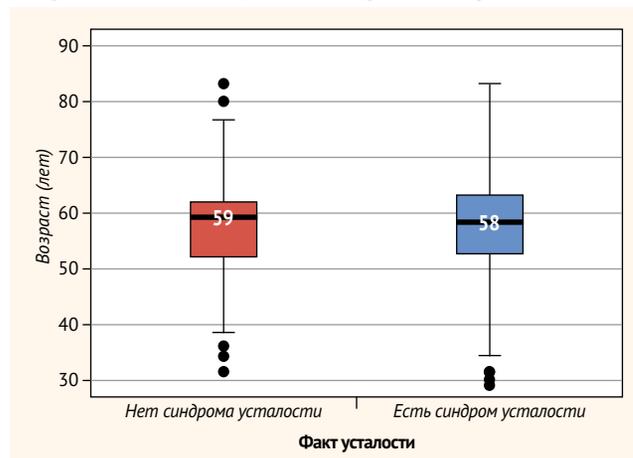
● **Рисунок 2.** Зависимость балла по FAS от пола

● **Figure 2.** Dependence of FAS score on gender



● **Рисунок 3.** Взаимосвязь возраста и усталости

● **Figure 3.** Relationship between age and fatigue



При использовании t-критерия Стьюдента были выявлены существенные различия ( $p = 0,039$ ) в зависимости от наличия ожирения (рис. 4).

**Взаимосвязь синдрома усталости и различных штаммов COVID-19**

Согласно доступным эпидемиологическим данным о распространенности штаммов COVID-19 на территории Республики Татарстан в нашем исследовании 9% пациентов перенесли омикрон. При этом статистически значимых различий в формировании синдрома усталости у пациентов с ранними штаммами по сравнению с пациентами, перенесшими штамм омикрон, не было ( $p = 0,485$ ) (рис. 5).

**Взаимосвязь синдрома усталости и сопутствующей патологии**

В нашем исследовании у 63% пациентов была сопутствующая патология:

- у 8% были хронические респираторные заболевания в анамнезе,
- 38% страдали гипертонической болезнью,
- у 18% встречалась хроническая сердечная недостаточность,
- 8% имели сахарный диабет 2-го типа,
- в 4% случаев отмечалась анемия,
- 4% перенесли ОНМК,
- 2% имели онкологическую патологию.

Согласно полученным данным, факт наличия сопутствующей патологии действительно был связан с развитием синдрома усталости ( $p = 0,018$ ). Шанс формирования синдрома усталости в группе лиц с сопутствующей патологией был выше в 2,783 раза, по сравнению с группой лиц без сопутствующей патологии, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,179–6,568) (рис. 6).

Учитывая неоднородность распределения сопутствующей патологии нами был дополнительно рассчитан индекс коморбидности Чарлсона.

При оценке связи суммарного балла по FAS и индекса коморбидности Чарлсона была установлена слабой тесноты прямая связь: при увеличении индекса коморбидности Чарлсона на 1 балл следует ожидать увеличение суммарного балла по FAS на 1,257 балла (рис. 7).

Однако при расчете взаимосвязи суммарного балла по опроснику FAS и какой-либо отдельной нозологической группы статистически значимых показателей не получено.

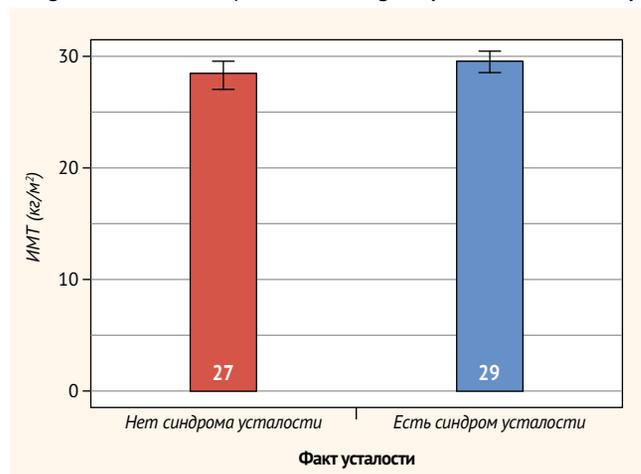
В группе сравнения также выявлена значимая связь между баллами по шкале FAS и индексом коморбидности Чарлсона ( $p < 0,001$ ).

**Взаимосвязь синдрома усталости и тяжести течения острой фазы COVID-19**

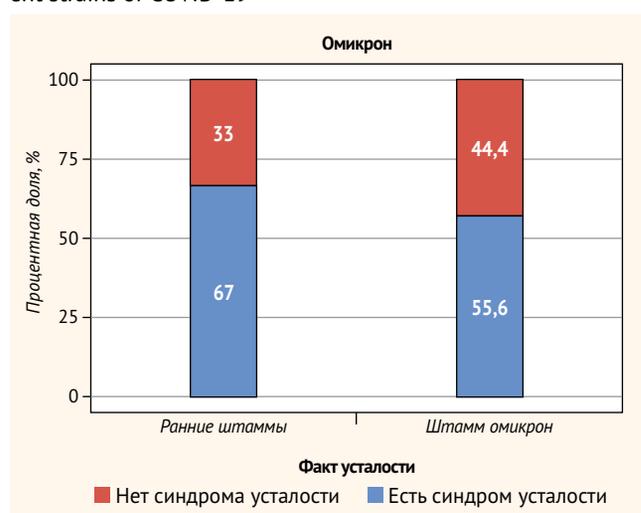
Учитывая критерии включения (поражение легких), в нашем исследовании не было пациентов с легким течением COVID-19.

Средняя степень тяжести была зарегистрирована у 77%, тяжелая – у 23% пациентов. При оценке зависимости синдрома усталости от тяжести течения острой фазы COVID-19 установлены статистически значимые различия ( $p = 0,016$ ) (рис. 8).

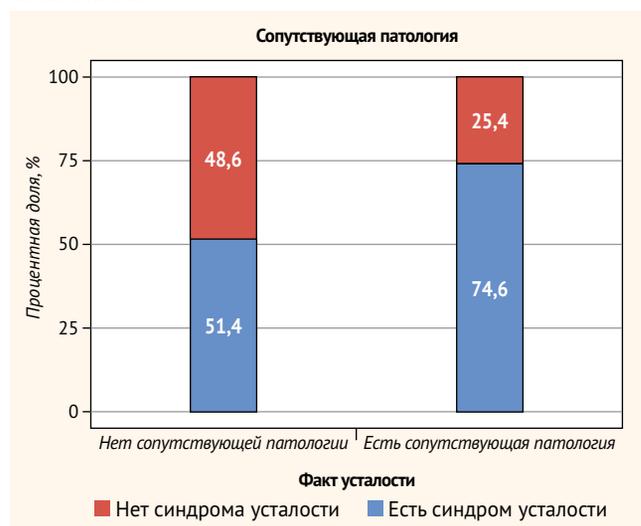
- **Рисунок 4.** Взаимосвязь синдрома усталости и ожирения
- **Figure 4.** Relationship between fatigue syndrome and obesity



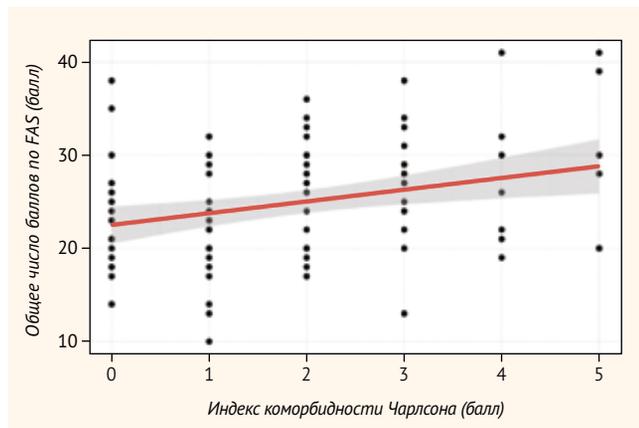
- **Рисунок 5.** Взаимосвязь синдрома усталости и различных штаммов COVID-19
- **Figure 5.** Relationship between fatigue syndrome and different strains of COVID-19



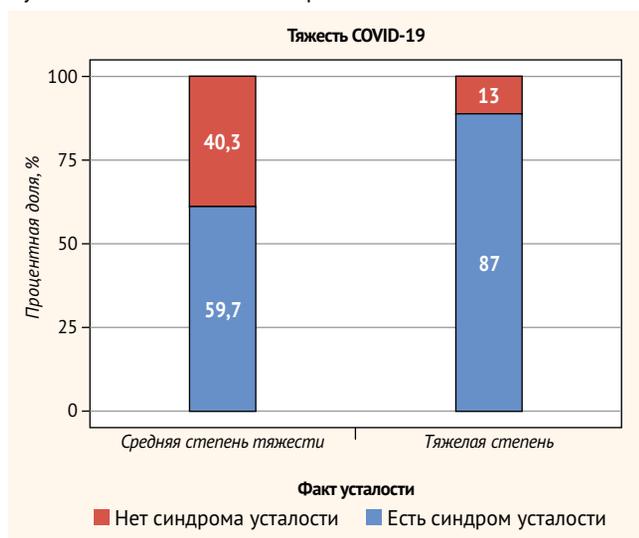
- **Рисунок 6.** Взаимосвязь синдрома усталости и сопутствующей патологии
- **Figure 6.** Relationship between fatigue syndrome and comorbidities



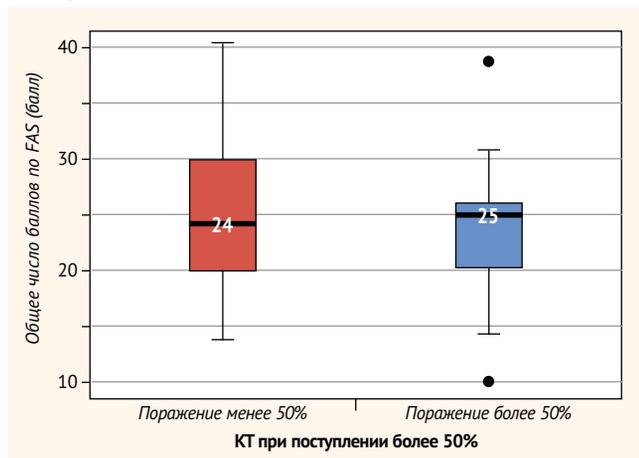
● **Рисунок 7.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость суммарного балла по FAS от индекса коморбидности Чарлсона  
 ● **Figure 7.** Regression function graph characterising the dependence of the total FAS score on the Charlson comorbidity index



● **Рисунок 8.** Взаимосвязь синдрома усталости и тяжести течения острой фазы COVID-19  
 ● **Figure 8.** Relationship between fatigue syndrome and severity of the course of the acute phase of COVID-19



● **Рисунок 9.** Взаимосвязь синдрома усталости и поражения легких при поступлении  
 ● **Figure 9.** Relationship between fatigue syndrome and lung damage on admission



Однако таких результатов не получено относительно объема поражения легочной паренхимы по данным РКТ (табл. 1).

При сравнении суммарного балла по FAS в зависимости от объема поражения легочной паренхимы при поступлении не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,594$ ) (рис. 9).

При сравнении суммарного балла по FAS в зависимости от объема поражения легочной паренхимы при выписке не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,571$ ) (рис. 10).

Одним из методов оценки тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 является шкала NEWS, которая, среди прочего, учитывает температуру тела пациента в момент осмотра.

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи температуры тела при госпитализации и суммарного балла по опроснику FAS.

При оценке связи суммарного балла по FAS и температуры тела при поступлении была установлена умеренной тесноты прямая связь. При увеличении температуры на 1 градус следует ожидать увеличения суммарного балла по FAS на 3,226 балла (рис. 11).

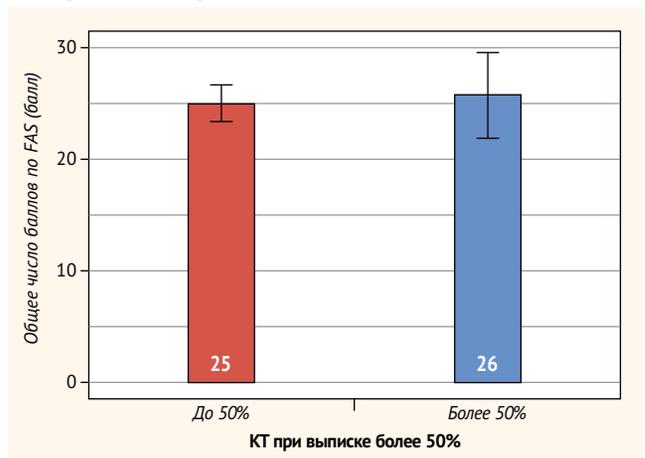
*Взаимосвязь синдрома усталости с другими симптомами «долгого COVID-19»*

Представляется важным поместить факт выявленной при помощи шкалы FAS усталости в контексте «долгого

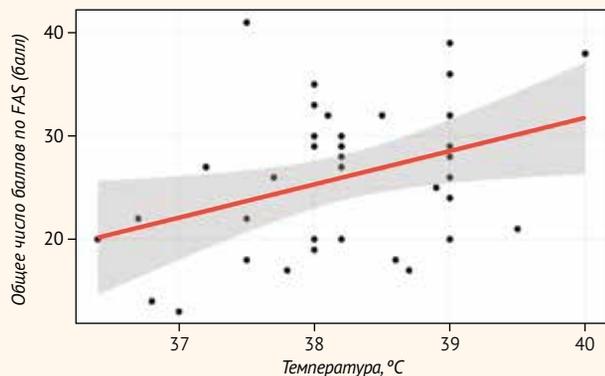
● **Таблица 1.** Распределение объема поражения легких по данным РКТ  
 ● **Table 1.** Distribution of lung lesion volume according to RCT data

Объем поражения легочной паренхимы по данным РКТ	При поступлении в стационар, %	При выписке из стационара, %
КТ-1	39	26
КТ-2	42	16
КТ-3	13	11
КТ-4	6	11
КТ-0	0	17

● **Рисунок 10.** Взаимосвязь синдрома усталости и поражения легких при выписке  
 ● **Figure 10.** Relationship between fatigue syndrome and lung damage at discharge



- **Рисунок 11.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость суммарного балла по FAS от температуры
- **Figure 11.** Regression function graph characterising the dependence of the total FAS score on temperature



COVID-19». Нами было оценено наличие таких сопутствующих симптомов, как кашель, отделение мокроты, боль в груди, одышка. Хотя бы один вышеописанный симптом встретился у 79% опрошенных.

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи общего числа симптомов и суммарного балла по FAS. При оценке связи суммарного балла по FAS и общего числа симптомов была установлена слабой тесноты прямая связь: при увеличении симптомов на 1 следует ожидать увеличения суммарного балла по FAS на 1,229 балла (рис. 12).

Был проведен анализ взаимосвязи общего числа симптомов и факта усталости, оцененного по FAS. В результате оценки были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,013$ ) (рис. 13).

Среди всех изученных симптомов нами установлена статистически значимая связь с одышкой ( $p = 0,016$ ), но не с другими симптомами (рис. 14).

Далее резюмируем основные статистические показатели, приведенные в тексте статьи (табл. 2).

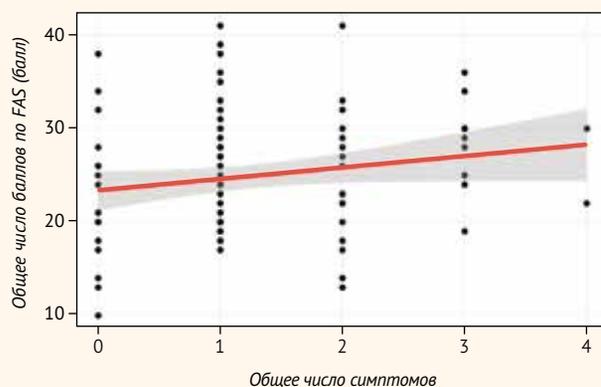
## ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные отличаются значительной неоднородностью, так, по данным метаанализа в 21 из 36 включенных исследований сообщалось о симптомах усталости, а общая распространенность усталости составила 29,2% [8], при этом распространенность усталости после госпитализации по поводу перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 варьирует от 9,7 [9] до 87% [10]. Ключевой проблемой является отсутствие методов объективизации, так, при использовании опросника FAS распространенность усталости в датском исследовании составила 65% [11]. В нашем исследовании использован валидизированный опросник FAS, что позволило объективизировать полученные данные о распространенности усталости.

Согласно некоторым литературным источникам, женский пол является фактором риска развития симптомов «долгого COVID-19» [12, 13], тогда как другие работы не находят такой связи [14]. В нашем исследовании так же не выявлено взаимосвязи синдрома усталости и пола.

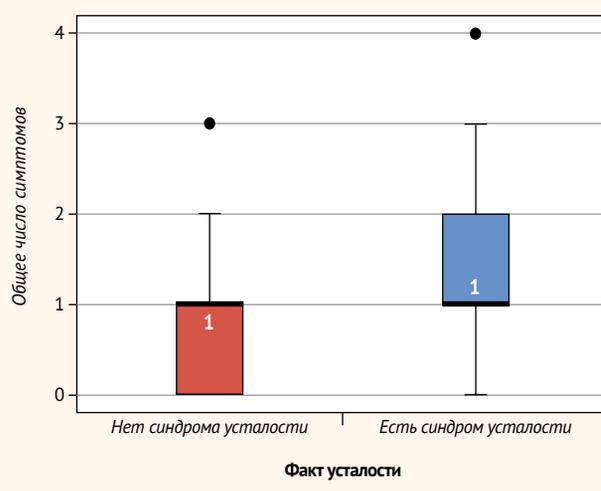
- **Рисунок 12.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость суммарного балла по FAS от общего числа симптомов

- **Figure 12.** Regression function graph characterising the dependence of the total FAS score on the total number of symptoms



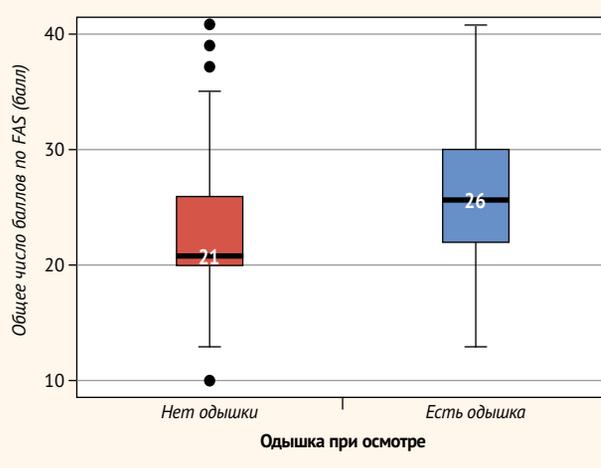
- **Рисунок 13.** Взаимосвязь общего числа симптомов и синдрома усталости

- **Figure 13.** Relationship between total number of symptoms and fatigue syndrome



- **Рисунок 14.** Анализ показателя суммарного балла по FAS от одышки

- **Figure 14.** Analysis of the FAS total score index from dyspnea



● **Таблица 2.** Перечень показателей и их статистическая значимость, подтверждающая или отрицающая связь с синдромом усталости (n = 100)

● **Table 2.** List of indicator and their statistical significance confirming or denying association with fatigue syndrome (n = 100)

	Показатель	p	Результат
Взаимосвязь синдрома усталости	COVID-19 в анамнезе	0,001	Выявлена связь
	Ожирение	0,039	
	Сопутствующая патология в анамнезе	0,018	
	Индекс коморбидности Чарлсона	0,006	
	Тяжесть течения	0,016	
	Температура тела при госпитализации	0,024	
	Симптомы «долгого COVID-19»	0,047	Не удалось выявить связь
	Одышка после выписки	0,016	
	Пол	0,965	
	Возраст	0,887	
	Штамм COVID-19	0,485	
	Объем поражения легочной паренхимы по данным РКТ ОГК на момент госпитализации	0,594	
	Объем поражения легочной паренхимы по данным РКТ ОГК на момент выписки	0,571	

Хотя зарегистрированы случаи выявления симптомов «долгого COVID-19» у лиц всех возрастов, в том числе и у детей [15]. Часто в литературе указывается на связь между возрастом и развитием синдрома усталости у пациентов после перенесенного COVID-19 [16], так, у лиц до 20 лет шансы развития этого состояния значимо ниже [17]. В проведенном нами исследовании, напротив, возраст пациента не коррелировал с выраженностью синдрома усталости, оцененного при помощи шкалы FAS.

Отдельного внимания заслуживают исходные характеристики пациентов, такие как антропометрические данные и бремя сопутствующей патологии. Ожирение связано с развитием множества патологических процессов, в том числе научные данные указывают на связь лишнего веса и формирования синдрома усталости после перенесенной новой коронавирусной инфекции [18]. Подобные результаты получены и в нашем анализе. Известно, что COVID-19 с поражением легких чаще встречается у пациентов с хроническими заболеваниями. [19]. При этом наличие хронических заболеваний повышает риск развития синдрома усталости [20, 21]. Согласно нашим данным, бремя сопутствующей патологии, оцененной индексом коморбидности Чарлсона, значимо связано с выраженностью усталости, объективизированной опросником FAS.

Исследования демонстрируют, что даже легкое течение COVID-19 приводит к формированию синдрома усталости [22]. При этом литературные данные свидетельствуют о связи тяжести течения острой фазы инфекции с развитием синдрома усталости [23]. Так, в немецком

исследовании, включавшем пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, отмечается высокая распространенность усталости даже при нормальных функциональных показателях дыхательной системы после выписки [24]. Описанная взаимосвязь соответствует результатам нашего исследования.

Проводимые исследования зачастую указывают на меньшую распространенность долгого COVID-19 среди пациентов, перенесших штамм омикрон, по сравнению с пациентами, переболевшими более ранние варианты коронавирусной инфекции [25], вместе с тем в японском исследовании выявлена большая распространенность синдрома усталости в контексте перенесенной новой коронавирусной инфекции штамма омикрон [26]. По данным проведенного метаанализа, значительных отличий в способности формировать «долгий ковид» нет [27]. Наш анализ так же не выявил подобной связи. Выявленные отличия от литературных данных могут быть объяснены относительно высоким процентом госпитализированных пациентов, перенесших штамм омикрон, по сравнению с более ранними штаммами: 2773 из 12 281 человека в 2023 г. (22,5%) по сравнению с 6845 из 25 722 человек в 2021 г. (26,6%).

В литературе описано более 200 симптомов, выявляемых после перенесенной новой коронавирусной инфекции [28], при этом усталость может сочетаться с дыхательными расстройствами (abnormal breathing) [29]. Наши результаты так же демонстрируют связь синдрома усталости с другими симптомами «долгого COVID-19», в том числе с одышкой.

#### Ограничения исследования

Одним из критериев включения в исследование был факт поражения легких по данным компьютерной томографии, что, согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [30], являлось показанием к госпитализации больного. Отсутствие в выборке пациентов с менее тяжелым течением острой фазы инфекции могло привести к «ошибке смещения» (sampling bias).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усталость, измеренная по шкале FAS, – широко распространенный симптом в структуре «долгого COVID-19». Согласно полученным данным, этот симптом не был связан с полом, возрастом, штаммом COVID-19 и объемом поражения легочной паренхимы как при поступлении, так и при выписке. Нами выявлена статистически значимая связь между ожирением, тяжестью течения острой фазы инфекции, наличием сопутствующей патологии и индекса коморбидности Чарлсона.

Подобные исследования позволяют сфокусировать внимание системы здравоохранения на наиболее уязвимых категориях, разработать и адресно внедрить программы реабилитации.



Поступила / Received 15.11.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2024  
Принята в печать / Accepted 09.02.2024

- Kaye AD, Okeagu CN, Pham AD, Silva RA, Hurley JJ, Arron BL et al. Economic impact of COVID-19 pandemic on healthcare facilities and systems: International perspectives. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(3):293–306. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.11.009>.
- Szabó S, Zayachkivska O, Hussain A, Muller V. What is really 'Long COVID'? *Inflammopharmacology*. 2023;31(2):551–557. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01194-0>.
- Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol*. 2023;108(1):12–27. <https://doi.org/10.1113/ep090802>.
- Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–758. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01755-4).
- Абдуллаева ГБ, Авдеев СН, Фоминых ЕВ, Гордина ГС, Мустафина МХ. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2023;33(4):461–471. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>.  
Abdullaeva GB, Avdeev SN, Fominykh EV, Gordina GS, Mustafina MKH. Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage. *Pulmonologiya*. 2023;33(4):461–471. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>.
- Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J*. 2012;40(1):255–263. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002512>.
- Наркевич АН, Виноградов КА. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;65(6):10. Режим доступа: <https://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/27/lang,ru/>.  
Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods of determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Population Health*. 2019;65(6):10. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/27/lang,ru/>.
- Natarajan A, Shetty A, Delanerolle G, Zeng Y, Zhang Y, Raymont V et al. A systematic review and meta-analysis of long COVID symptoms. *Syst Rev*. 2023;12(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02250-0>.
- Augustin M, Schommers P, Stecher M, Deward F, Gieselmann L, Gruell H et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;6(1):100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
- Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado F et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542–02020. <https://doi.org/10.1183/231120541.00542-2020>.
- Sperling S, Fløe A, Leth S, Hyldgaard C, Gissel T, Topcu A et al. Fatigue is a major symptom at COVID-19 hospitalization Follow-Up. *J Clin Med*. 2022;11(9):2411. <https://doi.org/10.3390/jcm11092411>.
- Notarte KI, De Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(24):7314. <https://doi.org/10.3390/jcm11247314>.
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Plaza-Canteli S, Hernández-Barrera V, Torres-Macho J. Prevalence of Post-COVID-19 cough one year after SARS-CoV-2 infection: a multicenter study. *Lung*. 2021;199(3):249–253. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00450-w>.
- Izquierdo-Pujol J, Morón-López S, Dalmau J, Gonzalez-Aumatell A, Carreras-Abad C, Méndez MJ et al. Post COVID-19 condition in children and Adolescents: an emerging problem. *Front Pediatr*. 2022;(10):894204. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.894204>.
- Alkodaymi MS, Omrani O, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(5):657–666. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>.
- Hanson SW, Abbafati C, Aerts J, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604–1615. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931>.
- Vimercati L, De Maria L, Quarato M, Caputi A, Gesualdo L, Migliore G et al. Association between Long COVID and Overweight/Obesity. *J Clin Med*. 2021;10(18):4143. <https://doi.org/10.3390/jcm10184143>.
- Marin BG, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>.
- Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale K et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022;28(8):1706–1714. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>.
- Pfaff ER, Girvin AT, Bennett TD, Bhatia A, Brooks IM, Deer R et al. Identifying who has long COVID in the USA: a machine learning approach using N3C data. *Lancet Digit Health*. 2022;4(7):e532–e541. [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(22\)00048-6](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(22)00048-6).
- Van Kessel S A M, Hartman TO, Lucassen P, Van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract*. 2021;39(1):159–167. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab076>.
- Pilotto A, Cristillo V, Piccinelli SC, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neuro Sci*. 2021;42(12):4903–4907. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4>.
- Dahe A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020;174:106197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med*. 2023;133(4):16402. <https://doi.org/10.20452/pamw.16402>.
- Nakano Y, Otsuka Y, Honda H, Sunada N, Tokumasu K, Sakurada Y et al. Transitional Changes in Fatigue-Related Symptoms Due to Long COVID: A Single-Center Retrospective Observational Study in Japan. *Medicina*. 2022;58(10):1393. <https://doi.org/10.3390/medicina58101393>.
- Du M, Ma Y, Deng J, Liu M, Liu J. Comparison of long COVID-19 caused by different SARS-CoV-2 strains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16010. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316010>.
- Seo Y, Le T, Georgoudiou S, Austin R, Jantraporn R, Monsen KA. Synthesis of Long COVID Symptoms: An Evidence-Based Standardized Mapping Study with the Omaha System. *Res Theory Nurs Pract*. 2023;37(3):290–310. <https://doi.org/10.1891/rtnp-2022-0146>.
- Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes J, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003773. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>.
- Авдеев СН, Адамьян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. М.; 2023. 250 с. Режим доступа: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf).

### Вклад авторов:

Концепция статьи – П.Е. Колесников

Концепция и дизайн исследования – А.А. Визель, П.Е. Колесников

Написание текста – А.А. Визель, П.Е. Колесников, А.Р. Абашев, Л.В. Давыдова

Сбор и обработка материала – П.Е. Колесников, Л.В. Давыдова

Обзор литературы – А.Р. Абашев, П.Е. Колесников

Анализ материала – А.А. Визель, П.Е. Колесников, А.Р. Абашев, Л.В. Давыдова

Статистическая обработка – П.Е. Колесников, Л.В. Давыдова

Редактирование – А.А. Визель, А.Р. Абашев

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Визель, П.Е. Колесников, А.Р. Абашев, Л.В. Давыдова

**Contribution of authors:**

*Concept of the article* – Pavel E. Kolesnikov

*Study concept and design* – Alexander A. VizeI, Pavel E. Kolesnikov

*Text development* – Alexander A. VizeI, Pavel E. Kolesnikov, Almir R. Abashev, Lilia V. Davydova

*Collection and processing of material* – Pavel E. Kolesnikov, Lilia V. Davydova

*Literature review* – Almir R. Abashev, Pavel E. Kolesnikov

*Material analysis* – Alexander A. VizeI, Pavel E. Kolesnikov, Almir R. Abashev, Lilia V. Davydova

*Statistical processing* – Pavel E. Kolesnikov, Lilia V. Davydova

*Editing* – Alexander A. VizeI, Almir R. Abashev

*Approval of the final version of the article* – Alexander A. VizeI, Pavel E. Kolesnikov, Almir R. Abashev, Lilia V. Davydova

**Информация об авторах:**

**Колесников Павел Евгеньевич**, аспирант кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; poulk17@gmail.com

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; lordara@inbox.ru

**Абашев Альмир Рашидович**, к.м.н., доцент, первый заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан, Министерство здравоохранения Республики Татарстан; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 40/11; Almir.Abashev@tatar.ru

**Давыдова Лилия Владимировна**, врач-методист, Республиканский медицинский информационно-аналитический центр Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420073, Россия, Казань, ул. Аделя Кутуя, д. 88; Liliya.Davydova@tatar.ru

**Information about authors:**

**Pavel E. Kolesnikov**, Postgraduate Student of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Poulk17@gmail.com

**Alexander A. VizeI**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; lordara@inbox.ru

**Almir R. Abashev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, First Deputy Minister of Health of the Republic of Tatarstan, Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan; 40/11, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Almir.Abashev@tatar.ru

**Lilia V. Davydova**, Methodologist of the Regional Centre for Primary Health Care, Republican Medical Information and Analytical Centre of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 88, Adel Kutuya St., Kazan, 420073, Russia; Liliya.Davydova@tatar.ru

# Клиническое наблюдение длительного течения инфекции COVID-19 у пациента с иммунодефицитным состоянием

Н.А. Николаева, О.О. Воронкова<sup>✉</sup>, voronkova.oo@gmail.com, С.М. Глухова, П.А. Нагорная, Е.Ф. Рогова, А.С. Лишута, М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков

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

## Резюме

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала настоящим вызовом для населения всего мира. Несмотря на то что были разработаны вакцины и продемонстрирована эффективность противовирусных препаратов, COVID-19 продолжает оставаться актуальной проблемой. SARS-CoV-2 генетически видоизменяется за счет накопления мутаций, появляются новые штаммы с высокой вирулентностью, которые извращают иммунный ответ. Кроме того, показана возможность персистенции вируса в организме в течение длительного времени, что обеспечивает поддержание воспалительного ответа и обуславливает сохранение и рецидивирование симптомов после перенесенной острой инфекции, особенно у определенных групп пациентов. В статье представлен клинический случай длительного течения новой коронавирусной инфекции с преимущественным поражением легких в виде интерстициальных изменений и персистенцией воспаления на протяжении 7 мес. с момента установления диагноза на фоне иммунодефицитного состояния, обусловленного наличием у пациента лимфомы в ремиссии после полихимиотерапии. Длительное персистирование воспалительного ответа потребовало неоднократного проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и инфекциями, исключения рецидивирования возможной тромбоэмболии легочной артерии и прогрессирования лимфопролиферативного заболевания. В статье освещены сложности определения критериев постковидного состояния и особенности его лечения с использованием длительной терапии системными глюкокортикоидами, ингаляционного введения тауректанта (Сурфактант-БЛ) в сопоставлении с динамической оценкой вентиляционных нарушений, структуры легочных объемов, диффузионной способности легких и динамическим контролем МСКТ органов грудной клетки. Таким образом, акцентирована важность выделения факторов риска прогрессирования COVID-19-ассоциированных состояний у пациентов с различным коморбидным фоном и критериев для развития новых стратегий лечения лонг-ковида.

**Ключевые слова:** тауректант, постковидный синдром, лонг-ковид, интерстициальные изменения легких, новая коронавирусная инфекция, лимфопролиферативное заболевание, иммунодефицитное состояние

**Для цитирования:** Николаева НА, Воронкова ОО, Глухова СМ, Нагорная ПА, Рогова ЕФ, Лишута АС, Кожевникова МВ, Беленков ЮН. Клиническое наблюдение длительного течения инфекции COVID-19 у пациента с иммунодефицитным состоянием. *Медицинский совет.* 2024;18(9):133–142. <https://doi.org/10.21518/ms2024-149>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical observation of the long-term course of COVID-19 infection in a patient with an immunodeficiency condition

Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova<sup>✉</sup>, voronkova.oo@gmail.com, Sofia M. Glukhova, Polina A. Nagornaya, Elena F. Rogova, Alexey S. Lishuta, Maria V. Kozhevnikova, Yuri N. Belenkov

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

## Abstract

The new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus has become a real challenge for the world's population. Despite the fact that vaccines have been developed and the effectiveness of antiviral drugs has been demonstrated, COVID-19 continues to be an urgent problem. SARS-CoV-2 is genetically modified due to the accumulation of mutations, new strains with high virulence appear that distort the immune response. In addition, it has been shown that the virus can persist in the body for a long time, which ensures the maintenance of an inflammatory response and causes the persistence and recurrence of symptoms after acute infection, especially in certain groups of patients. The article presents a clinical case of a long-term course of new coronavirus infection with predominant lung damage in the form of interstitial changes and persistent inflammation for 7 months from the moment of diagnosis against the background of an immunodeficiency condition due to the patient's lymphoma in remission after polychemotherapy, exclusion of pulmonary embolism and progression of lymphoproliferative disease. The article highlights the difficulties of determining the criteria for a post-COVID and the features of its treatment using long-term therapy with systemic glucocorticosteroids, inhalation administration of tauractant (Surfactant-BL) in comparison with the dynamic assessment of total ventilation disorders and dynamic control of MSCT of the chest organs. Thus, the importance of identifying risk factors for the progression of COVID-19-associated conditions in patients with different comorbid backgrounds and identifying criteria for the development of new long-COVID treatment strategies is emphasized.

**Keywords:** tauractant, post-COVID syndrome, long-COVID, interstitial lung diseases, new coronavirus infection, lymphoproliferative disease, immunodeficiency condition

**For citation:** Nikolaeva NA, Voronkova OO, Glukhova SM, Nagornaya PA, Rogova EF, Lishuta AS, Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Clinical observation of the long-term course of COVID-19 infection in a patient with an immunodeficiency condition. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):133–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-149>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы длительного течения коронавирусной инфекции, в ряде случаев имеющего многофакторный характер предрасполагающих состояний, одним из которых является развитие иммунодефицита, на данный момент не вызывает сомнений. Проблема выделения факторов риска постковидного синдрома заставляет рассматривать SARS-CoV-2 как серьезное вирусное заболевание для некоторых категорий пациентов, несмотря на доказанную эффективность ранней противовирусной терапии и своевременной вакцинации, а также уже достаточно высокую иммунизацию населения в целом. Тем не менее развитие определенных состояний может переводить ранее иммунокомпетентных людей с относительно благоприятным прогнозом в группу пациентов с длительным персистированием воспалительного ответа [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии заболевания, которому было присвоено название COVID-19, 11 марта 2020 г. Число официально зарегистрированных в мире случаев заболевания к настоящему моменту превысило 700 млн чел., в России – 20 млн чел. Число умерших от коронавирусной инфекции за время пандемии составило почти 7 млн чел. Однако, по неофициальным данным, реальное число жертв гораздо выше – около 20 млн чел. В России от коронавирусной инфекции с начала пандемии умерло около 400 тыс. чел. Если сравнивать с пандемиями гриппа за всю историю человечества, то пандемия ковид-инфекции стала второй по количеству жертв после испанки, продолжавшейся с 1918 по 1920 г. Общее число смертей от испанки, по данным разных исследований, составило от 17 до 100 млн чел. Следующие пандемии гриппа по числу жертв оказались значительно менее масштабными [2].

Однако это огромное количество смертей в острой фазе заболевания не единственная особенность коронавирусной инфекции. Различные исследования показали, что, по разным данным, от 10 до 50% пациентов с COVID-19, в том числе с бессимптомной и легкой формой, получавших лечение амбулаторно, впоследствии длительно отмечают усталость, одышку, кашель и другие симптомы. Однако, несмотря на появление в Международной классификации болезней 10-го пересмотра самостоятельной диагностической рубрики «постковидное состояние», до настоящего момента собственно концепция постковидных расстройств не имеет окончательной трактовки, отсутствуют четкое определение и единая терминология, общепринятые диагностические критерии и специфические маркеры [3].

ВОЗ дано следующее определение постковидного состояния: расстройство после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе обычно через 3 мес. от начала COVID-19

с симптомами, которые длятся не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут изменяться или рецидивировать с течением времени [4]. В то же время центры по контролю и профилактике заболеваний США определяют синдромы постковидного периода как впервые возникшие, возвратные или продолжающиеся проблемы со здоровьем, возникающие через 4 нед. и более после первичного инфицирования SARS-CoV-2, даже если заболевание протекало бессимптомно или в легкой форме [5].

Термин «лонг-ковид» нередко используется как синоним постковидного синдрома. Однако некоторые исследователи разделяют эти два понятия, понимая под лонг-ковидом клинические проявления заболевания длительностью более 4, но менее 12 нед. от начала болезни, а под постковидным синдромом – период, выходящий за рамки 12 нед. с момента развития заболевания. Возникновение лонг-ковида в данном случае объясняется хронической персистенцией вируса в организме, а постковидный синдром считается осложнениями излеченного COVID-19 [6].

Первым официальным документом в Российской Федерации, касающимся именно длительного течения COVID-19, были методические рекомендации, созданные по инициативе Российского научного медицинского общества терапевтов и представленные на XVI Национальном конгрессе терапевтов в 2021 г. Однако в данном документе не было представлено единой классификации длительного течения коронавирусной инфекции [7].

Термин «пост-COVID-состояния» и российская классификация впервые появились в 18-й версии методических рекомендаций. Под данным термином понимается сохранение клинических симптомов более 4 нед. с момента появления острых симптомов COVID-19. Основываясь на хронологии симптомов, пост-COVID-состояния классифицируются следующим образом:

- подострые или персистирующие симптомы COVID-19 (до 12 нед. с момента первоначального острого эпизода);
- хронический или постковидный синдром, симптомы проявляются после 12 нед. от начала заболевания, и они не должны быть связаны с альтернативным диагнозом.

Таким образом, в нашей стране на сегодняшний день используется именно эта классификация.

Факторами риска длительного течения коронавирусной инфекции являются:

- пожилой возраст;
- наличие сопутствующих заболеваний (в том числе пациенты с иммуносупрессией);
- тяжелое течение заболевания с госпитализацией;
- длительное пребывание в отделении интенсивной терапии и проведение искусственной вентиляции легких.

Об угрозе длительного течения инфекции также свидетельствуют такие лабораторные показатели, как:

- высокий уровень С-реактивного белка (СРБ);
- лимфопения;
- повышение уровня D-димера [8].

Таким образом, врачи разных специальностей столкнулись с клиническими проявлениями длительного течения инфекции, которые затрагивают практически все системы организма. Согласно литературным данным, к наиболее часто встречающимся симптомам относят:

- усталость,
- артралгии,
- миалгии,
- одышку,
- боли в грудной клетке,
- кашель с отделением мокроты,
- нарушения вкуса и обоняния [5].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем клинический случай длительного течения коронавирусной инфекции у пациента с иммуносупрессией на фоне лимфопролиферативного заболевания, который проходил обследование и лечение в пульмонологическом отделении Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Пациент П., мужчина, 47 лет, впервые поступил в УКБ №1 в отделение пульмонологии 3 мая 2023 г. с жалобами на повышение температуры (Т) тела до 37,5 °С к вечеру, общую слабость, сердцебиение до 120 ударов в минуту, плохую переносимость физической нагрузки, быструю утомляемость, мышечную слабость и кашель с трудноотделяемой мокротой.

Из анамнеза жизни известно, что профессиональные вредности отсутствуют, на протяжении 15 лет курил по 1 пачке сигарет в сутки, 17 лет назад бросил. Из сопутствующих заболеваний у пациента в 2017 г. был диагностирован гепатит С и проведено лечение, по окончании которого была достигнута стойкая ремиссия (при контрольных обследованиях отрицательные результаты ПЦР-диагностикума (ПЦР – полимеразная цепная реакция) РНК вируса), и кроме того, в августе 2021 г. была верифицирована мелкоклеточная фолликулярная лимфома 3А цитологического типа с нодулярным ростом с поражением периферических, внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, по поводу которой проведено 6 курсов терапии по системе R-СНОР в 2022 г. с достижением полной ремиссии. Пациент был переведен на поддерживающую терапию ритуксимабом по рекомендованной схеме, однако проведено было только два введения (первое введение – 25.11.2022 г., последнее введение – 20.01.2023 г.) в связи с развитием в феврале 2023 г. катаральных явлений респираторной инфекции и выявлением позитивной ПЦР к SARS-CoV-2. Дальнейшая терапия ритуксимабом была приостановлена до полного выздоровления после COVID-инфекции.

Следует отметить, что пациент был 3 раза вакцинирован от новой коронавирусной инфекции (НКИ), при этом

первая вакцинация была проведена до выявления гематологического заболевания в апреле 2021 г. двухкомпонентной комбинированной векторной вакциной «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак»), повторная ревакцинация – однокомпонентной вакциной «Спутник Лайт» в ноябре 2021 г., уже после инициации лечения лимфомы, третья ревакцинация – двухкомпонентной вакциной «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак» в августе 2022 г. до начала введения ритуксимаба.

Аллергию и непереносимость лекарственных препаратов пациент отрицает. Обращает на себя внимание наличие в анамнезе у пациента в возрасте 6 лет гиперергической кожной реакции Манту при отсутствии достоверных клинических проявлений специфической инфекции, что тем не менее потребовало проведения профилактического лечения фтивазидом на протяжении 4 мес.

Из анамнеза заболевания известно, что 3 февраля 2023 г. впервые отметил повышение Т тела до 39,0 °С, общую слабость, кашель, заложенность носа. Был выполнен ПЦР-тест на COVID-19, который оказался положительным. Амбулаторно начато лечение фавипиравиром, однако без значимого положительного клинического эффекта, сохранялась слабость, подъемы Т тела к вечеру до 37,7 °С, потливость на протяжении 3 нед. Через месяц после появления симптомов в связи с появлением и постепенным нарастанием одышки и слабости было выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), на которой отмечаются участки уплотнения паренхимы легких по типу матового стекла в нижних долях. При этом SpO<sub>2</sub> составляла 98%, поэтому пациенту было рекомендовано амбулаторное лечение амоксициллином с клавулановой кислотой с положительным эффектом. От очередного введения ритуксимаба было решено воздержаться. Через 2 нед. пациент вновь отметил повышение Т тела до 39,0 °С и нарастание одышки, в связи с чем был впервые госпитализирован в Городскую клиническую больницу №67 по поводу НКИ.

При поступлении 4 апреля 2023 г. была выполнена МСКТ ОГК, на которой выявлена двусторонняя интерстициальная пневмония, высокая вероятность COVID-19 – КТ-3 (рис. 1). При этом лабораторно обращало на себя внимание повышение СРБ до 81 мг/л, ферритина – до 667 нг/мл и фибриногена – 4,63 г/л при нормальном количестве лейкоцитов – 5,4 × 10<sup>9</sup>/л. Впервые отмечалась десатурация до 90% в покое и 88% – при физической активности, тахикардия до 120 уд/мин. Таким образом, состояние при поступлении в стационар было расценено как продолжающаяся НКИ.

В течение первых 3 дней госпитализации было отмечено прогрессирование одышки, возникновение явлений дыхательной недостаточности, в связи с чем пациент был переведен в отдел интенсивной терапии и начата неинвазивная вентиляция легких с высокопоточной оксигенотерапией. Была инициирована терапия системными глюкокортикоидами (ГКС) – дексаметазоном 12 мг/сут внутривенно в течение 6 дней, антикоагулянтами, а также комбинированная антибактериальная терапия: цефтриаксон 4 г/сут, левофлоксацин 4 г/сут, амикацин 1 г/сут, метронидазол 1,5 г/сут внутривенно. На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика.

МСКТ ОГК, на которой была выявлена положительная динамика в виде уменьшения зон матового стекла и появления в них зон ретикулярной формации, была проведена 18 апреля 2023 г. (рис. 2). Также отмечена положительная лабораторная динамика в виде снижения СРБ до 12,93 мг/л и улучшение клинического состояния в виде уменьшения одышки и астенического синдрома. После завершения трехнедельного курса терапии метилпреднизолоном пациент был выписан под наблюдение терапевта по месту жительства.

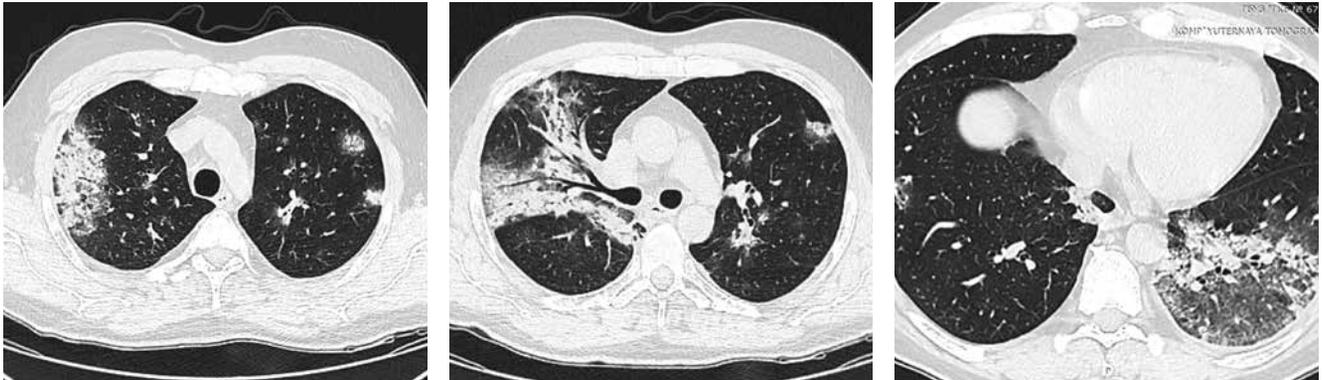
Однако через 10 дней после выписки из стационара у пациента вновь появились жалобы на общую слабость, приступообразный кашель с малым количеством трудноотделяемой мокроты, усиливающийся во время физической нагрузки, повышение Т тела до 37,5 °С по вечерам и вновь появлением тахикардии: частота сердечных сокращений (ЧСС) – до 120 уд/мин. В связи с вышеперечисленными жалобами пациент обратился для консультации к пульмонологу УКБ №1 и был госпитализирован в пульмонологическое отделение УКБ №1 Сеченовского Университета.

При осмотре обращала на себя внимание аускультативная картина в легких в виде нежной крепитации в нижних отделах обоих легких, Т тела 37,5 °С, SpO<sub>2</sub> 97%, ЧСС 98 уд/мин, в анализах крови – повышение уровня островоспалительных маркеров: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) 46 мм/ч, СРБ 126,4 мг/л и фибриногена 6,79 г/л при нормальном уровне лейкоцитов –  $9 \times 10^9$ /л, а также повышение уровня интерлейкина-6 – 19,3 пг/мл. Уровень D-димера был в пределах нормальных значений – 0,50 мкг/мл.

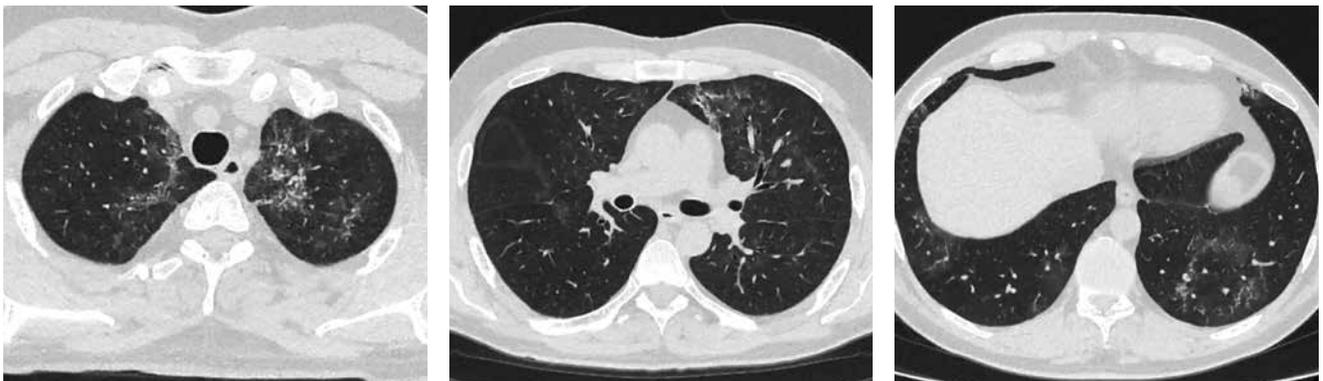
С учетом наличия неполного разрешения по МСКТ ОГК от 18 апреля, повышения уровня островоспалительных маркеров, рецидива лихорадки, нарастания одышки состояние было расценено как рецидивирующее интерстициальное поражение легких в рамках лонг-ковида на фоне лимфопролиферативного заболевания. Для решения вопроса об иммуномодулирующей терапии и исключения рецидива лимфомы пациент был консультирован гематологом. Клинических признаков рецидива лимфопролиферативного заболевания не выявлено, показаний к проведению полихимиотерапии нет. Было рекомендовано отложить решение вопроса о продолжении поддерживающей терапии лимфомы после стихания лонг-ковида. По результатам дообследования отмечается снижение уровня IgM (0,21 г/л), по данным ультразвукового исследования признаков лимфаденопатии и спленомегалии не выявлено. Для коррекции вторичного иммунодефицита была рекомендована терапия человеческим иммуноглобулином, однако данный препарат не вводился в связи с его отсутствием в лечебном учреждении. В целом убедительных данных о рецидиве лимфомы получено не было. Ожидалось проведение позитронно-эмиссионной томографии в плановом порядке.

По данным электрокардиограммы выявлена синусовая тахикардия, принято решение добавить к терапии ивабрадин 5 мг 2 раза в день. При исследовании дыхательных объемов и емкостей выявлено снижение остаточного объема легких до 58%, что может косвенно свидетельствовать о нарушении вентиляции легких по рестриктивному типу.

- **Рисунок 1.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 4 апреля 2023 г.
- **Figure 1.** Chest multispiral CT scan dated April 4, 2023



- **Рисунок 2.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 18 апреля 2023 г.
- **Figure 2.** Chest multispiral CT scan dated April 18, 2023



Однако отмечалось значимое снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (Diffusing Capacity of The Lungs For Carbon Monoxide – DLCO) – 50%. Также в отделении был проведен 6-минутный шаговый тест. Несмотря на то что по его результатам пройдено 515 м, что соответствует 1-му функциональному классу, у пациента отмечалась выраженная одышка, слабость и тахикардия, что, вероятнее всего, было обусловлено значимым снижением диффузионной способности легких ( $SpO_2$  до теста – 99%, после – 98%). В отделении была начата терапия метилпреднизолоном – 24 мг в день в течение 3 нед. с постепенной отменой по 1/4 таблетки каждые 3 дня, низкомолекулярными гепаринами – клексан 4000 ЕД 0,4 мл 1 раз в день подкожно в течение 4 дней с последующей заменой на пероральные антикоагулянты – апиксабан 2,5 мг 2 р/сут и ингаляции таурактапта 75 мг 2 раза в день в течение 10 дней через небулайзер.

На фоне лечения отмечалась положительная клиническая динамика в виде нормализации Т тела, уменьшения одышки и слабости и лабораторная – в виде снижения СРБ (10,3 мг/л) и СОЭ (12 мм/ч), однако сохранялись высокие уровни фибриногена (8,77 г/л), ферритина (1947 нг/мл) и D-димера (0,61 мкг/мл).

Диагноз пациента был сформулирован следующим образом: основное заболевание: лонг-ковид – интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с SARS-CoV-2-инфекцией, средней степени тяжести, ПЦР на SARS-CoV-2 от февраля 2023 г. положительная; фоновое заболевание: мелкоклеточная фолликулярная лимфома 3А цитологического типа с нодулярным ростом с поражением периферических, внутригрудных и внутрибрюшных лимфоузлов, терапия R-CHOP 6 курсов, полная ремиссия; сопутствующее заболевание: гепатит С, ремиссия.

По данным КТ от 17 мая 2023 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения зон матового стекла с сохраняющимися ретикулярными изменениями в нижних отделах, КТ-картина соответствует КТ-1 (рис. 3).

С учетом медленного разрешения ковид-ассоциированных интерстициальных изменений легких по данным МСКТ ОГК, персистирования маркеров воспаления было принято решение о длительной терапии метилпреднизолоном с постепенным снижением дозы до полной отмены (окончание приема – 22 июля 2023 г.). Однако

уже при постепенном снижении дозы сГКС у пациента вновь было отмечено возобновление лихорадки до субфебрильных цифр, общая слабость и боль в мышцах, а уже после полной отмены метилпреднизолона пациент резко ощутил слабость, появление одышки и резкое повышение Т тела до 39,0 °С, в связи с чем 31 августа 2023 г. был повторно госпитализирован в отделение пульмонологии УКБ №1 Сеченовского Университета.

При осмотре обращала на себя внимание сохраняющаяся крепитация в нижних отделах обеих сторон легких и тахикардия с ЧСС 98 уд/мин,  $SpO_2$  97% в покое при дыхании атмосферным воздухом. В анализах крови отмечалось нарастание уровня СРБ (23,4 мг/л), СОЭ (39 мм/ч), фибриногена (6,51 г/л) и ферритина (554 нг/мл) при нормальном уровне лейкоцитов ( $6,56 \times 10^9$ /л). При проведении 6-минутного шагового теста отмечено появление десатурации до 94%, при этом общая пройденная дистанция составила 463 м. По данным МСКТ ОГК отмечается появление разнонаправленной динамики в виде регресса старых зон интерстициальных изменений в средних и верхних отделах при увеличении в размерах изменений в базальных отделах и появление новых очагов в верхних долях, а также впервые выявленный пневмомедиастинум (рис. 4).

При оценке диффузионной способности легких выявлено резкое ухудшение со снижением DLCO до 31% и усугубление рестриктивных нарушений за счет снижения остаточного объема легких, что заставило проводить дифференциальный диагноз с другими возможными причинами интерстициальных изменений в легких у пациента с иммунодефицитом на фоне НКИ. В первую очередь исключалась пневмоцистная пневмония, микобактериоз и микозы. Также необходимо было исключить возможный рецидив лимфомы. Повторяющиеся эпизоды одышки, десатурации и снижение DLCO заставили исключить рецидивирующую тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) мелких ветвей. Также обращало на себя внимание наличие признаков персистирующего воспаления в сочетании со слабостью и лихорадкой, поэтому необходимо было исключение рецидива гепатита С.

Для дифференциальной диагностики с ТЭЛА была выполнена эхокардиография, по данным которой признаков дилатации правых отделов сердца, нарастания давления в легочной артерии получено не было. Уровень D-димера

● **Рисунок 3.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 17 мая 2023 г.

● **Figure 3.** Chest multispiral CT scan dated May 17, 2023



оставался в пределах нормальных значений – 0,50 мкг/мл. При КТ ОГК с контрастированием данных о ТЭЛА не было получено, таким образом, этот диагноз был исключен. Была проведена диагностическая фибробронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа, взят материал для проведения ПЦР к герпесвирусной инфекции, вирусу Эпштейна – Барр, цитомегаловирусу, *Pneumocystis jirovecii*, микобактериозам и SARS-CoV-2, которые были отрицательными. Также проводился культуральный анализ контаминации бронхиального лаважа, по результатам которого роста бактерий и грибов также обнаружено не было.

Учитывая наличие в анамнезе гиперергического кожного ответа, пациент был консультирован фтизиатром для исключения специфической инфекции. В настоящее время фтизиатрический диагноз трактуется как малые остаточные изменения после спонтанно излеченного

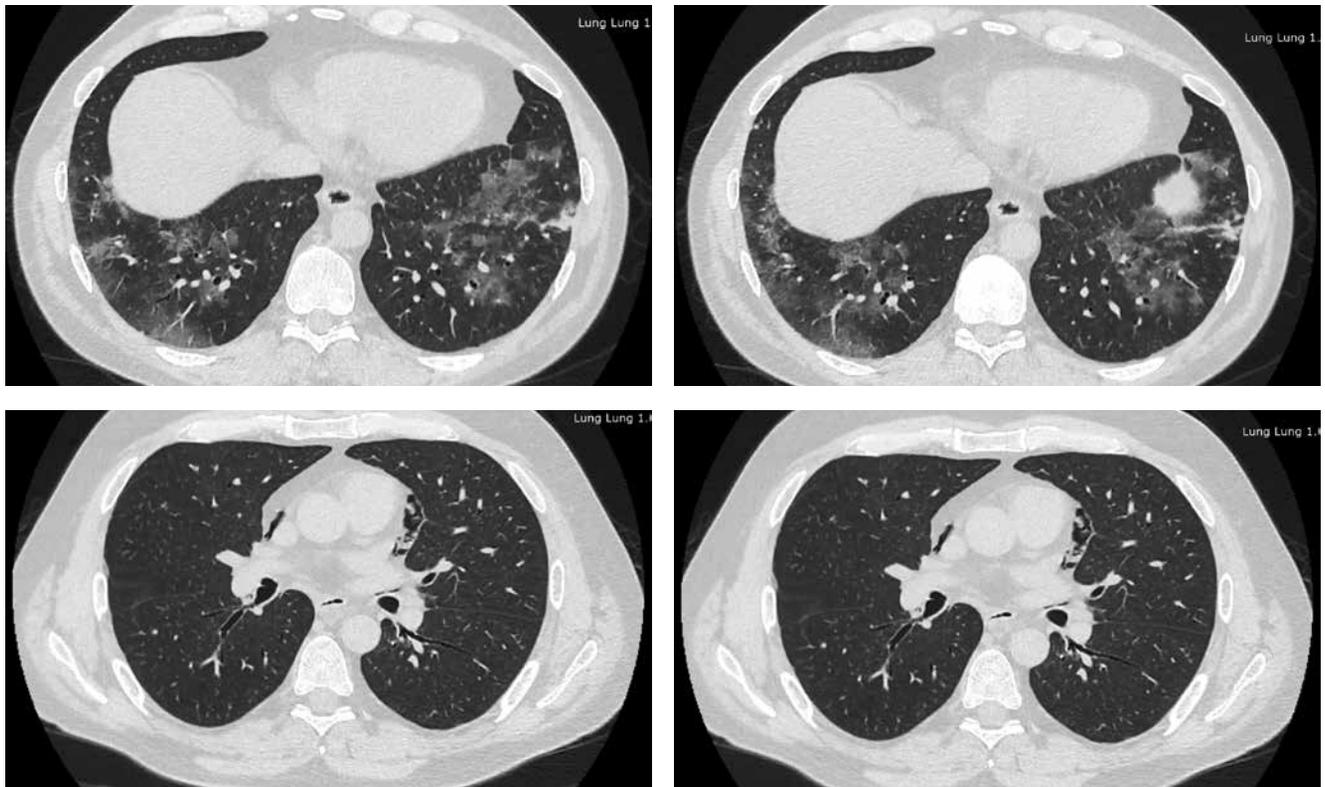
туберкулеза легких, так как в детские годы пациент состоял на учете в противотуберкулезном диспансере по поводу гиперергической ответной реакции на пробу Манту с 2ТЕ и получал курс превентивной химиотерапии фтивазидом. Рекомендовано проведение T-spot, а также ПЦР на микобактерии. Данные исследования не подтвердили наличие микобактериальной инфекции.

Для исключения гепатита С проведена ПЦР-диагностика РНК вируса гепатита С. Признаков репликации вируса нет, синдрома цитолиза нет.

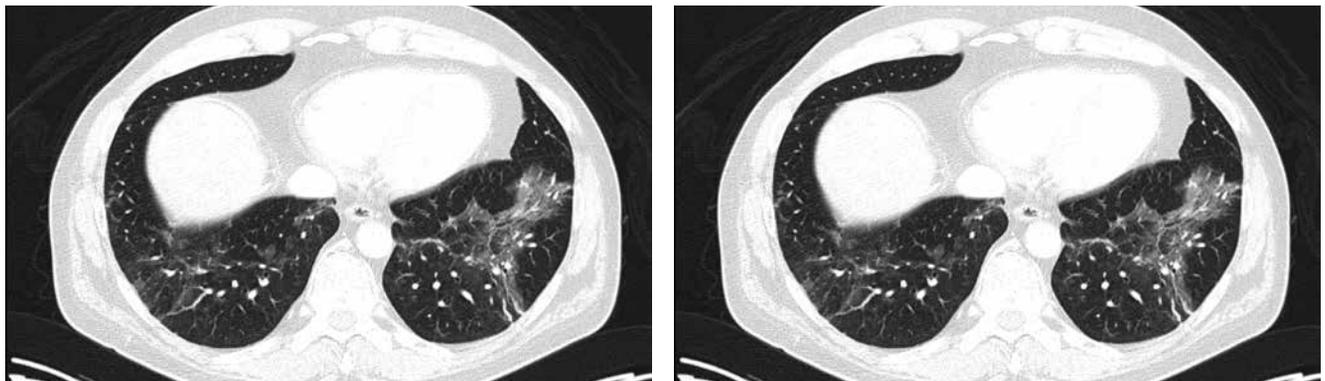
По данным ПЭТ-КТ признаков лимфопролиферативного заболевания нет, сохраняются интерстициальные изменения легких (рис. 5).

Такими образом, исключение альтернативных диагнозов позволило расценить состояние как длительное течение COVID-19. Диагноз был сформулирован следующим

- **Рисунок 4.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 31 августа 2023 г.
- **Figure 4.** Chest multispiral CT scan dated August 31, 2023



- **Рисунок 5.** Позитронно-эмиссионная томография органов грудной клетки от 26 июля 2023 г.
- **Figure 5.** Chest PET scan dated July 26, 2023



образом: постковидный синдром: интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с SARS-CoV-2-инфекцией, средней степени тяжести, леченное сГКС, прогрессирование на фоне отмены базисной терапии; мелкоклеточная фолликулярная лимфома 3А цитологического типа с нодулярным ростом с поражением шейно-надключичных, подмышечных слева, подключичных, внутригрудных, парааортальных, забрюшинных, паракавадных, тазовых, пахово-бедренных лимфоузлов, R-CHOP 6 курсов, полная ремиссия.

В клинике была возобновлена терапия сГКС (метилпреднизолон в дозе 24 мг/сут), омега-3 20 мг 1 р/сут, ингаляции тауреканта 75 мг 2 раза в день в течение 20 дней. Поскольку D-димер был в пределах допустимых значений, терапии антикоагулянтами не потребовалось. Пациент был выписан с рекомендациями по продолжению терапии сГКС (метилпреднизолон 16 мг в течение последующего месяца) с контрольной МСКТ ОГК через 1 мес. с дальнейшим решением вопроса о снижении дозы.

При контрольной МСКТ ОГК в октябре 2023 г. (через месяц после выписки на дозе метилпреднизолон 16 мг/сут) отмечается положительная динамика в виде полного регресса интерстициальных изменений легких и отсутствия признаков пневмомедиастинума (рис. 6). При исследовании диффузионной способности легких в динамике отмечено уменьшение рестриктивных изменений и повышение DLCO до 54%.

На данном этапе было решено постепенно снижать дозу сГКС (метилпреднизолон) на 2,5 мг каждую неделю до полной отмены к 10 января 2024 г. На фоне полной отмены сГКС состояние пациента стабильное, жалоб не предъявляет, Т тела в пределах нормальных значений, одышка не беспокоит, SpO<sub>2</sub> 98%, переносимость физической нагрузки хорошая. Лабораторных признаков персистенции воспаления нет: лейкоциты 5,64 × 10<sup>9</sup>/л, СОЭ 5 мм/ч, СРБ 3,97 мг/л, ферритин 313 нг/мл, фибриноген 4 г/л. Продолжается динамическое наблюдение за пациентом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени в ряде исследований показана возможность длительной персистенции SARS-CoV-2 в организме человека, что может быть причиной длительного течения НКИ. Имеется несколько сообщений о выделении

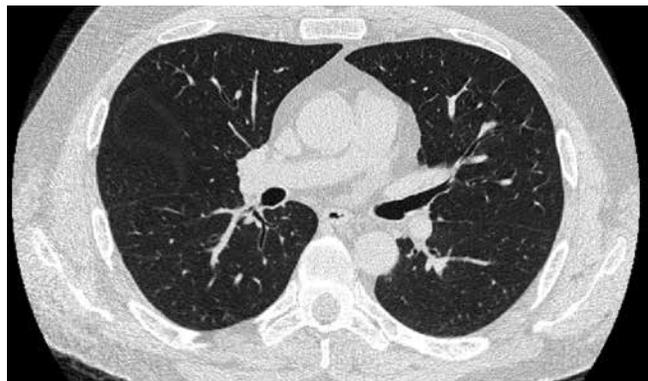
активного вируса иммунокомпрометированными пациентами в течение недель и даже месяцев после начала заболевания. Кроме того, очевидно, что при тяжелом течении COVID-19 развивается лимфопения, что приводит к избыточной воспалительной реакции. Показано также, что при низких уровнях Т- и В-лимфоцитов создаются благоприятные условия для персистенции SARS-CoV-2, что может в свою очередь поддерживать активацию иммунной системы при долгом течении COVID-19. Свой вклад в длительное течение инфекции также вносят последствия микро- и макротромбоза сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия, наблюдающиеся на фоне гипоксии, гипервоспаления и гиперкоагуляции. Кроме этого, немаловажную роль играет снижение качества продукции сурфактанта в легких. Сурфактант – это поверхностно-активное вещество, синтезируемое альвеолоцитами 2-го типа и выстилающее внутреннюю поверхность легких, которое препятствует спадению альвеол во время выдоха. Сурфактант также регулирует вязкость бронхолегочного секрета, облегчая выделение мокроты. Воздействие коронавируса характеризуется повреждением альвеолоцитов 2-го типа, что приводит к снижению функции легочного сурфактанта, коллабированию альвеол и образованию микроателектазов.

Доказать персистенцию вируса сложно. В нашей стране с этой целью используются следующие методы: ПЦР-тест мазков из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2, исследование бронхоальвеолярного лаважа на SARS-CoV-2 методом ПЦР и определение титра антител к белкам SARS-CoV-2. Однако стоит отметить, что положительный ПЦР-тест на COVID-19 в качестве лабораторного подтверждения диагноза не является обязательным условием для его постановки, так как в 30–40% случаев встречаются ложноположительные результаты.

Заподозрить у пациента длительное течение НКИ можно при наличии характерных симптомов, таких как рецидив лихорадки, одышка и др., спустя 4 нед. и дольше после выписки из стационара или окончания амбулаторного лечения COVID-19. Лабораторные критерии включают в себя высокие уровни D-димера, СРБ, лактатдегидрогеназы и ферритина. При этом на КТ возможно обнаружение различных изменений – паттернов интерстициальных пневмоний, ретикулярных изменений и признаков фиброза.

● **Рисунок 6.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 15 октября 2023 г.

● **Figure 6.** Chest multispiral CT scan dated October 15, 2023



Поскольку длительное течение НКИ может быть обусловлено персистенцией вируса в организме, то вполне логичной представляется идея, что прием противовирусных препаратов может снизить риск персистирующих симптомов. В российских методических рекомендациях представлены следующие положения, касающиеся противовирусной и иммуномодулирующей терапии [9]. У иммуносупрессивных пациентов рекомендовано использование фавипиравира с достаточно высоким уровнем доказательности. Также была показана эффективность риампиловира в острый период COVID-19 и в отношении персистирующих симптомов. Препараты с широким противовирусным и иммуномодулирующим действием – энсамия йодид, азоксимера бромид, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, оксиэтиламмония метилфеноксикацетат – также с разным уровнем доказательности рекомендованы у пациентов с подтвержденной персистенцией вируса в течение длительного времени. Стоит отметить, что наш пациент на амбулаторном этапе получал противовирусную терапию фавипиравиром.

В мировой литературе также показана эффективность ранней противовирусной терапии в отношении длительного течения COVID-19. В метаанализ, опубликованный в 2023 г. корейскими учеными, было включено 6 исследований, изучавших эффективность ранней противовирусной терапии препаратами нирматрелвиром + ритонавиром, ремдесивиром, монупиравиром [10]. Были получены следующие результаты: риск длительного течения COVID-19 у пациентов, принимавших противовирусную терапию во время острого COVID-19, был снижен на 27,5%. В другом исследовании было продемонстрировано уменьшение симптомов длительного течения COVID-19 на фоне ранней противовирусной терапии у пациентов с подтвержденной персистенцией вируса в течение длительного времени.

Стратегия патогенетического лечения определяется изменениями, выявленными при проведении КТ. В случае выявления признаков интерстициальных пневмоний или ретикулярных изменений рекомендовано назначение сГКС по схеме. В зависимости от клинической ситуации может меняться доза, кратность и продолжительность назначения ГКС. В случае выявления «сотового» легкого возможно назначение антифибротических препаратов, таких как нинтеданиб и пирфенидон [11].

Путем модуляции иммунного ответа сГКС способны ограничивать гипервоспалительный процесс [12]. Они ингибируют все фазы воспаления, угнетают синтез провоспалительных медиаторов. Использование ГКС показано пациентам с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, что было доказано в рандомизированном клиническом исследовании RECOVERY [13]. В исследование было включено более 6000 пациентов. В группе дексаметазона количество смертельных исходов уменьшилось на 33% среди пациентов, находящихся на инвазивной вентиляции легких, и на 20% – среди пациентов, получающих кислородотерапию. Преимуществ терапии в подгруппе пациентов, не получающих какую-либо респираторную поддержку, обнаружено не было. В большинстве публикаций

по использованию ГКС у пациентов с персистирующими симптомами COVID-19 также сообщается о благоприятных рентгенологических, субъективных и функциональных результатах у таких пациентов. Российские рекомендации признают использование ГКС в качестве возможного подхода к лечению, если по данным МСКТ ОГК диагностированы признаки интерстициальных пневмоний или ретикулярные изменения.

Патофизиологические механизмы фиброобразования при COVID-19 и идиопатическом легочном фиброзе сходны, что предполагает использование схожей терапевтической тактики, а именно антифибротической терапии, которая действует непосредственно на факторы фиброобразования, ингибируя их. Рандомизированных клинических исследований по антифибротической терапии поражения легких при COVID-19 нет, однако уже проводится несколько исследований с нинтеданибом и пирфенидоном [11]. Учитывая положительный опыт использования препаратов в клинической практике, назначение антифибротических препаратов стоит рассматривать в качестве лечебной стратегии у части пациентов с COVID-19, а именно у тех, у кого обнаруживаются фиброзные или сохраняющиеся фиброзоподобные изменения в легких по данным МСКТ ОГК в течение 6 мес. от начала заболевания в сочетании с сохраняющимися нарушениями функциональных показателей по данным бодиплетизмографии и диффузионной способности легких.

По назначению антикоагулянтов, как парентеральных, так и пероральных, при длительном течении COVID-19 доказательной базы в настоящее время недостаточно. Однако отсутствие больших тромбоземболических событий после перенесенной НКИ не исключает текущего процесса на уровне эндотелия и микрососудистого русла. Назначение низкомолекулярных гепаринов как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки.

Современные рекомендации позволяют пролонгировать терапию антикоагулянтами до 45 дней после выписки пациентам при наличии одного из следующих признаков:

- возраст старше 60 лет;
- госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии;
- активное злокачественное новообразование;
- тромбозы глубоких вен / ТЭЛА в анамнезе;
- сохраняющееся выраженное ограничение подвижности;
- концентрация D-димера в крови, в два и более раза превышающая верхнюю границу нормы.

В данном случае показано применение низкомолекулярных гепаринов или пероральных антикоагулянтов в профилактических дозах.

Назначение ингаляционной терапии препаратом Сурфактант-БЛ рекомендуется пациентам, перенесшим тяжелую COVID-19-пневмонию и нуждающимся в кислородотерапии в домашних условиях. Препарат Сурфактант-БЛ был включен во временные федеральные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению

НКИ Минздрава России, поскольку было показано, что терапия препаратом Сурфактант-БЛ существенно уменьшает риск перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, уменьшает тяжесть гипоксемии и снижает летальность в 3–4 раза [14–16]. В отличие от доказанной безопасности и эффективности ранней сурфактант-терапии при острой дыхательной недостаточности, развивающейся обычно в течение первой недели НКИ, исследований о применении препаратов легочно-сурфактанта при длительном течении заболевания, за исключением описания единичных клинических случаев, нет. Поэтому уровень достоверности доказательств и уровень убедительности рекомендаций низкие.

Что касается вакцинации, то по результатам метаанализа [17], включавшего в себя 17 исследований, были получены следующие данные: вакцинация против COVID-19 до заражения вирусом SARS-CoV-2 была связана с более низким риском длительного течения COVID-19. Результаты оказались противоречивыми в отношении того, достаточно ли одной дозы вакцины: в двух исследованиях была

продемонстрирована эффективность даже одной дозы, а в четырех, напротив, только проведение полного курса вакцинации снижало риск длительного течения COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной публикации продемонстрирован клинический случай длительного течения НКИ у пациента с иммуносупрессией вследствие лимфопролиферативного заболевания, несмотря на неоднократно проведенную вакцинацию и прием противовирусной терапии в раннюю фазу заболевания. При проведении терапии отмечен положительный эффект от применения препарата Сурфактант-БЛ. Персистенция вируса у данного пациента не была подтверждена, однако несомненным в патогенезе лонг-ковида остается длительное системное воспаление в результате извращения иммунного ответа.

Поступила / Received 07.03.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2024  
Принята в печать / Accepted 01.04.2024



## Список литературы / References

- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020;8:383. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>.
- Игнатова ГЛ, Петухова АЮ, Новикова ЛН, Середа ВП, Теплова НВ, Мубаракшина ОА. Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22. *Пульмонология.* 2022;32(5):774–781. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781>.
- Игнатова ГЛ, Петухова АЮ, Новикова ЛН, Середа ВП, Теплова НВ, Мубаракшина ОА. Lung lesions in post-COVID syndrome: Conclusion of the Council of Experts dated April 26, 2022. *Pulmonologiya.* 2022;32(5):774–781. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781>.
- Куприянов СВ, Семенова ЮВ, Семенова ЛМ. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию. *Acta medica Eurasica.* 2021;3(3):48–59. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-48-59>.
- Kupriyanov SV, Semenova YuV, Semenova LM. A New coronavirus infection. Today's view of the pandemic. *Acta Medica Eurasica.* 2021;3(3):48–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-48-59>.
- Белоцерковская ЮГ, Романовских АГ, Смирнов ИП, Синопальников АИ. Долгий COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):261–268. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95464>.
- Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP, Sinopalnikov AI. Long COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):261–268. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95464>.
- Morrow A, Gray SR, Bayes HK, Sykes R, McGarry E, Anderson D et al. Prevention and early treatment of the long-term physical effects of COVID-19 in adults: design of a randomised controlled trial of resistance exercise-CISCO-21. *Trials.* 2022;23(1):660. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06632-y>.
- Ведение пациентов с long-COVID и постковидными осложнениями (включая противовирусную/иммуномодулирующую терапию). Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия.* 2023;9(45):34–50. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/43385>.
- Management of patients with long-COVID and post-COVID complications (including antiviral/immunomodulatory therapy). Algorithms for diagnosis and treatment. *Therapy.* 2023;9(45):34–50. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/43385>.
- Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.
- Радаева ОА, Балькова ЛА, Заславская КЯ, Таганов АВ, Белый ПА, Костина ЮА и др. Изучение отдаленных клинико-патогенетических эффектов противовирусного лекарственного препарата на основе фавипиравира в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом. *Фармация и фармакология.* 2022;10(2):217–228. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228>.
- Radaeva OA, Balykova LA, Zaslavskaya KYa, Taganov AV, Bely PA, Kostina YuA et al. Study of Long-Term Clinical and Pathogenetic Effects of Favipiravir-Based Anti-Viral Drug in Patients with Metabolic Syndrome in Post-COVID Period. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(2):217–228. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228>.
- Choi YJ, Seo YB, Seo JW, Lee J, Nham E, Seong H et al. Effectiveness of Antiviral Therapy on Long COVID: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(23):7375. <https://doi.org/10.3390/jcm12237375>.
- Авдеев СН, Чикина СЮ, Нагаткина ОВ. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2019;29(5):525–552. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>.
- Avdeev SN, Chikina SYu, Nagatkina OV. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline. *Pulmonologiya.* 2019;29(5):525–552. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552>.
- Воробьева ОВ. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру.* 2021;20(5):13–19. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19>.
- Vorobyeva OV. Combined therapy of COVID-19 infection consequences. *Doctor.Ru.* 2021;20(5):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19>.
- RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399(10325):665–676. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00163-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00163-5).
- 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>.
- 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>.
- Schousboe P, Wiese L, Heiring C, Verder H, Pooririsak P, Verder P, Nielsen HB. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):552. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03268-9>.
- Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F et al. Trajectory of long covid symptoms after COVID-19 vaccination: community based cohort study. *BMI.* 2022;377:e069676. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, М.В. Кожевникова

Концепция и дизайн исследования – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Написание текста – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, Е.Ф. Рогова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Сбор и обработка материала – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, Е.Ф. Рогова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Обзор литературы – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Анализ материала – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, С.М. Глухова, Е.Ф. Рогова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Статистическая обработка – Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, П.А. Нагорная, М.В., С.М. Глухова Кожевникова, А.С. Лишута

Редактирование – О.О. Воронкова, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута

Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Кожевникова, А.С. Лишута, Ю.Н. Беленков

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Maria V. Kozhevnikova

Study concept and design – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Text development – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Elena F. Rogova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Collection and processing of material – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Elena F. Rogova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Literature review – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Material analysis – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Elena F. Rogova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Statistical processing – Nadezhda A. Nikolaeva, Olga O. Voronkova, Polina A. Nagornaya, Sofia M. Glukhova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Editing – Olga O. Voronkova, Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta

Approval of the final version of the article – Maria V. Kozhevnikova, Alexey S. Lishuta, Yuri N. Belenkov

**Информация об авторах:**

**Николаева Надежда Андреевна**, аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>

**Воронкова Ольга Олеговна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; voronkova.oo@gmail.com

**Глухова Софья Михайловна**, резидент студенческого научного кружка кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-3925-0143>

**Нагорная Полина Андреевна**, ординатор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Рогова Елена Филимоновна**, врач-пульмонолог, заведующий отделением пульмонологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Лишута Алексей Сергеевич**, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3391-0193>

**Кожевникова Мария Владимировна**, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>

**Беленков Юрий Никитич**, акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

**Information about the authors:**

**Nadezhda A. Nikolaeva**, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>

**Olga O. Voronkova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; voronkova.oo@gmail.com

**Sofia M. Glukhova**, Resident of the Student Scientific Group of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3925-0143>

**Polina A. Nagornaya**, Resident of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

**Elena F. Rogova**, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department at Hospital Therapy Clinic, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

**Alexey S. Lishuta**, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3391-0193>

**Maria V. Kozhevnikova**, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>

**Yuri N. Belenkov**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

## Немая гипоксемия – специфический признак COVID-ассоциированной пневмонии?

Г.В. Неклюдова<sup>1,2</sup>, Д.В. Фан<sup>1✉</sup>, [cptdavid@yandex.ru](mailto:cptdavid@yandex.ru), Н.В. Трушенко<sup>1,2</sup>, Г.С. Нуралиева<sup>1,2</sup>, З.Г. Берикханов<sup>1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

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

### Резюме

**Введение.** Пневмония является частым проявлением коронавирусной инфекции. COVID-ассоциированная пневмония является заболеванием, характеризующимся нестандартным течением и рядом клинических феноменов, затрудняющих своевременную диагностику и лечение.

**Цель.** Изучить феномен немой гипоксемии при COVID-ассоциированной пневмонии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 214 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В группу исследования включили пациентов с подтвержденной COVID-ассоциированной пневмонией, а в группу контроля – пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) (идиопатический легочный фиброз, неспецифическая интерстициальная пневмония, гиперчувствительный пневмонит). Оценивали субъективное состояние пациента, наличие сопутствующей патологии, данные компьютерной томографии высокого разрешения, газовый состав артериальной крови, а также данные спирометрии.

**Результаты.** У больных с COVID-ассоциированной пневмонией немая гипоксемия встречалась в 1,3 раза чаще, чем у больных ИЗЛ. При сравнении больных с немой гипоксемией и гипоксемией с одышкой при COVID-ассоциированной пневмонии определяются статистически значимо более высокие значения  $\text{PaCO}_2$  и более низкие значения частоты дыхания (ЧД). При ИЗЛ такие закономерности не выявлены. У больных с немой гипоксемией при ИЗЛ ЧД статистически значимо выше по сравнению с больными с COVID-ассоциированной пневмонией. Одномерный логистический регрессионный анализ демонстрирует, что у больных ИЗЛ немая гипоксемия ассоциирована с увеличением ИМТ (ОШ = 1,380 (95% ДИ: 1,058–1,801);  $p = 0,017$ ).

**Выводы.** Феномен «немая гипоксемия» может встречаться не только при поражениях легких, вызванных SARS-CoV-2-инфекцией, однако именно при COVID-ассоциированной пневмонии отсутствие жалоб пациентов на одышку объективизируется отсутствием тахипноэ. Из-за феномена «немой гипоксемии» клинические проявления могут запаздывать, отвести подозрение от тяжелого поражения легких, которое в скором времени может привести к срыву компенсаторных механизмов.

**Ключевые слова:** одышка, немая гипоксемия, COVID-19, дыхательная недостаточность, коронавирусная инфекция

**Для цитирования:** Неклюдова ГВ, Фан ДВ, Трушенко НВ, Нуралиева ГС, Берикханов ЗГ, Авдеев СН. Немая гипоксемия – специфический признак COVID-ассоциированной пневмонии? *Медицинский совет.* 2024;18(9):144–150. <https://doi.org/10.21518/ms2024-068>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Silent hypoxemia – A specific sign of COVID-associated pneumonia?

Galina V. Nekludova<sup>1,2</sup>, Devid V. Fan<sup>1✉</sup>, [cptdavid@yandex.ru](mailto:cptdavid@yandex.ru), Natalia V. Trushenko<sup>1,2</sup>, Galiya S. Nuralieva<sup>1,2</sup>, Zelimkhan G. Berikkhanov<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

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

### Abstract

**Introduction.** Pneumonia is a frequent manifestation of coronavirus infection. COVID-associated pneumonia is a disease characterized by a non-standard course and a number of clinical phenomena that complicate timely diagnosis and treatment.

**Aim.** To investigate the phenomenon of mute hypoxemia in COVID-associated pneumonia.

**Materials and methods.** The study included 214 patients who were divided into 2 groups. The study group included patients with confirmed COVID-associated pneumonia, and the control group included patients with interstitial lung diseases (idiopathic pulmonary fibrosis, nonspecific interstitial pneumonia, hypersensitivity pneumonitis). The subjective condition of the patient, presence of concomitant pathology, high-resolution computed tomography data, arterial blood gas composition, and spirometry data were evaluated.

**Results.** In patients with COVID-associated pneumonia, “silent hypoxemia” was encountered 1.3 times more frequently than in patients with non-COVID-associated pneumonia. When comparing patients with silent hypoxemia and hypoxemia with dyspnea in COVID-associated pneumonia, statistically significantly higher values of  $\text{PaCO}_2$  and lower values of respiratory rate are observed. Such patterns are not detected in non-COVID-associated pneumonia. In patients with silent hypoxemia in non-COVID-associated

pneumonia, the respiratory rate is statistically significantly higher compared to patients with COVID-associated pneumonia. Univariate logistic regression analysis demonstrates that in patients with non-COVID-associated pneumonia, silent hypoxemia is associated with BMI increase (OR = 1.380 (95% CI: 1.058–1.801);  $p = 0.017$ ).

**Conclusion.** The phenomenon of “silent hypoxemia” may manifest not only in pulmonary impairments resulting from SARS-CoV-2 infection but notably in COVID-associated pneumonia, where the absence of patient-reported dyspnea is substantiated by the lack of tachypnea. Owing to the subtleties of “silent hypoxemia”, clinical presentations may exhibit delays, diverting attention from significant pulmonary compromise, which could subsequently precipitate the failure of compensatory mechanisms.

**Keywords:** dyspnea, silent hypoxemia, COVID-19, respiratory failure, coronavirus infection

**For citation:** Neklyudova GV, Fan DV, Trushenko NV, Nuralieva GS, Berikhanov ZG, Avdeev SN. Silent hypoxemia – A specific sign of COVID-associated pneumonia? *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-068>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Частым проявлением новой коронавирусной инфекции является развитие пневмонии [1–5]. Однако КТ-изменения легочной ткани в виде «матового стекла», ретикулярных изменений, наличия участков консолидации встречаются не только при вирусной пневмонии, но и при большом спектре других паренхиматозных заболеваний легких, в т. ч. при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), гиперчувствительном пневмоните (ГП) [6–8].

При паренхиматозных заболеваниях легких возможно развитие, как правило, гипоксемической дыхательной недостаточности (ДН). Данный вариант ДН характеризуется формированием гипоксемии на фоне нормо- или гипокапнии [9, 10].

В эпоху пандемии COVID-19 появились публикации, которые обсуждают т. н. вариант немой гипоксемии у больных с COVID-ассоциированной пневмонией. В литературе можно встретить описание клинических случаев, демонстрирующих то, что, несмотря на обширное повреждение легких и гипоксемию, часть пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 не предъявляли жалобы на субъективное ощущение дискомфорта при дыхании, определяемое как одышка.

Значимость данного феномена, несомненно, велика для своевременного принятия правильного клинического решения, поскольку отсутствие одышки может привести к недооценке истинной тяжести заболевания.

Распространенность данного феномена весьма отличается в разных исследованиях [11, 12], поскольку до сих пор нет единого определения «немой гипоксемии».

Учитывая клиническую значимость немой гипоксемии возникает закономерный вопрос, насколько данный феномен является специфичной характеристикой именно вирусной пневмонии или он может выявляться и при других интерстициальных изменениях легких, приводящих к гипоксемии?

В настоящем исследовании мы провели анализ двух групп пациентов с интерстициальными изменениями легких, а именно пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией и пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ).

**Цель** – изучить феномен немой гипоксемии при COVID-ассоциированной пневмонии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 214 пациентов старше 18 лет. В группу исследования включены 134 пациента с COVID-ассоциированной пневмонией, проходивших лечение от новой коронавирусной инфекции в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского Университета с апреля 2020 по март 2022 г. и случайным образом отобранные в исследование. Диагноз «COVID-19» был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) биоматериала из ротоглотки и/или носоглотки. Также в исследование были включены данные 80 пациентов с ИЗЛ, наблюдающихся в НИИЦ по профилю «пульмонология» Сеченовского Университета, из них идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) был диагностирован у 22 (27,8%) пациентов, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) – у 13 (16,5%) и гиперчувствительный пневмонит (ГП) – у 45 (55,7%) пациентов.

В ходе исследования были проанализированы демографические, антропометрические и клинические данные, а именно возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), данные компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ), наличие коморбидных состояний и легочной гипертензии, а также показатели газового состава артериальной крови при дыхании атмосферным воздухом, данные спирометрии, выраженность одышки по шкале Borg.

В настоящем исследовании были проанализированы данные ВРКТ больных с COVID-ассоциированной пневмонией при поступлении в стационар, у больных с ИЗЛ – актуальные данные ВРКТ на момент сбора основных клинико-функциональных параметров. Каждая томограмма проходила экспертную оценку рентгенолога.

У пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией, так же как и у больных ИЗЛ сбор клинико-функциональных параметров был проведен в минимальном временном промежутке от времени проведения ВРКТ.

Диагностика легочной гипертензии (ЛГ) была основана на показателе систолического давления в легочной артерии (СДЛА), определенном с помощью эхокардиографии с использованием модифицированного уравнения Бернулли. При отсутствии стеноза клапана легочной артерии и выходного тракта ПЖ СДЛА рассчитывалось как  $PG_{TP} + D_{ПП}$ , где  $PG_{TP}$  – максимальный систолический трансстрикуспидальный градиент давления,  $D_{ПП}$  – давление в ПП, которое оценивалось эмпирически по состоянию нижней полой вены

и ее реакции на дыхательный маневр [13–15]. Состояние, при котором систолическое давление в легочной артерии было более 35 мм рт. ст., расценивалось как ЛГ.

У больных с новой коронавирусной инфекцией спирометрия проводилась в отдельном помещении, которое было оснащено дезинфицирующим оборудованием, и на приборе, предназначенном исключительно для таких больных. Медицинский персонал выполнял исследования в средствах индивидуальной защиты (СИЗ). Минимальное время между исследованиями составляло не менее 30 мин. Между исследованиями осуществлялась санитарная обработка дезинфицирующими средствами потенциально загрязненных поверхностей и дезинфекция помещения. Все исследования были проведены с использованием высокоэффективных одноразовых антибактериальных/антивирусных фильтров [16]. Определяли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

Забор и хранение образца артериальной крови для анализа проводили согласно руководству для клинической практики [17].

Состояние, при котором PaO<sub>2</sub> ≤ 60 мм рт. ст. и выраженность одышки в покое по шкале Borg составила 0 или 1 балл, было определено как «немая гипоксемия».

### Статистический анализ

Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Поскольку проверка данных на соответствие нормальному закону распределения показала, что большинство рассматриваемых показателей имели распределение, отличное от нормального, то количественные данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный разброс (Me (Q1–Q3)), качественные признаки – как абсолютные и относительные (%) частоты.

Сравнение непрерывных переменных между несвязанными группами проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни. Качественные переменные между группами сравнивали при помощи точного теста Фишера (при численных значениях менее 5) или критерия χ<sup>2</sup> Пирсона.

Анализ связи признаков осуществляли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Анализ влияния показателя на вероятность развития события проводили при помощи метода логистической регрессии. Результат анализа представлен в виде отношения шансов (ОШ), 95%-ного доверительного интервала (ДИ) и уровня диагностической значимости (p).

Тесты считались статистически значимыми при p < 0,05.

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics, version 26 (IBM Corporation, USA).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 214 пациентов (111 (51,9%) мужчин и 103 (48,1%) женщины, медиана возраста составила 61,0 (49,0–68,0) года) (табл. 1), из них 134 больных с COVID-ассоциированной пневмонией и 80 больных – с интерстициальными заболеваниями легких –

характеристика и сравнительный анализ групп представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ исследуемых групп не продемонстрировал статистически значимых отличий по выраженности гипоксемии. PaO<sub>2</sub> ≤ 60 мм рт. ст. определялось практически в одинаковых пропорциях в обеих группах, а именно у больных с COVID-ассоциированной пневмонией – в 35,1% случаев, у больных ИЗЛ – в 36,3% случаев.

Следует отметить, что у больных с COVID-ассоциированной пневмонией PaCO<sub>2</sub> было статистически значимо ниже, так же как ЧД и ЧСС.

В обеих исследуемых группах корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между выраженностью одышки и PaO<sub>2</sub> (COVID-ассоциированная пневмония: r = -0,104; p = 0,238; ИЗЛ: r = -0,066; p = 0,637). В отличие от больных ИЗЛ у больных с COVID-ассоциированной пневмонией определялась статистически значимая корреляционная связь выраженности одышки и величины PaCO<sub>2</sub> (COVID-ассоциированная пневмония: r = -0,233; p = 0,007; ИЗЛ: r = -0,152; p = 0,267).

Кроме того, отмечались статистически значимые отличия между анализируемыми группами больных по показателям спирометрии. Так, у больных ИЗЛ определялось снижение ФЖЕЛ и соответствующее ему снижение ОФВ<sub>1</sub> (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика и сравнительный анализ больных с COVID-ассоциированной пневмонией и интерстициальными заболеваниями легких

● **Table 1.** Characteristics and comparative analysis of patients with COVID-associated pneumonia and interstitial lung diseases

Характеристика пациентов	COVID-ассоциированная пневмония (n = 134)	ИЗЛ (n = 80)	p
Пол (М), n (%)	81 (60,4)	30 (37,5)	0,002
Возраст, года	62,0 (47,8–68,0)	60,0 (49,8–67,0)	0,380
ИМТ, см/м <sup>2</sup>	28,6 (25,6–32,1)	28,0 (23,0–32,2)	0,229
Сопутствующая патология, n (%):			
• ССЗ	65 (48,5)	39 (48,8)	1,000
• Ожирение	50 (37,3)	31 (38,8)	0,881
• СД	16 (11,9)	10 (12,5)	0,998
Borg, балл	0 (0–3)	1 (0–2)	0,073
ЧД/мин	19 (16–21)	22 (20–23)	0,000
ЧСС/мин	76 (67–86)	86 (80–95)	0,000
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	74,0 (60,0–82,0)	69,9 (59,0–83,8)	0,631
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	36,0 (33,2–40,0)	38,0 (34,1–41,0)	0,010
pH	7,43 (7,40–7,46)	7,44 (7,42–7,45)	0,624
PaO <sub>2</sub> ≤ 60 мм рт. ст., n (%)	47 (35,1)	29 (36,3)	0,871
ФЖЕЛ, %долж.	85,5 (66,0–99,0)	64,0 (52,0–79,0)	0,000
ОФВ <sub>1</sub> , %долж.	80,0 (64,8–93,3)	71,0 (55,0–82,0)	0,002
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	0,77 (0,72–0,82)	0,85 (0,80–0,89)	0,000
ЛГ, n (%)	24 (17,9)	49 (61,3)	0,000

У больных с ИЗЛ статистически значимо чаще выявлялась ЛГ. Одномерный логистический регрессионный анализ демонстрирует, что у больных ИЗЛ ЛГ ассоциирована со снижением  $PaO_2$  (ОШ = 0,958 (95% ДИ: 0,921–0,996);  $p = 0,033$ ), в то время, как у больных с COVID-ассоциированной пневмонией не было обнаружено такой связи (ОШ = 0,998 (95% ДИ: 0,964–1,034);  $p = 0,932$ ).

Сравнительная характеристика больных с артериальной гипоксемией при COVID-ассоциированной пневмонией и ИЗЛ представлена в *табл. 2*.

У больных с COVID-ассоциированной пневмонией немая гипоксемия встречалась в 1,3 раза чаще, чем у больных ИЗЛ, однако эти различия не были статистически значимыми.

При сравнении исследуемых групп больных с гипоксемией определены статистически значимые отличия по ЧД, ЧСС, ФЖЕЛ (% долж.),  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , частоте ЛГ.

Сравнение больных с немой гипоксемией и гипоксемией с одышкой при COVID-ассоциированной пневмонии продемонстрировало следующие статистически значимые отличия:  $PaCO_2$  – 40,0 (35,0–43,0) мм рт. ст. и 35,0 (31,5–39,9) мм рт. ст. ( $p = 0,023$ ); ЧД – 16,5 (15,8–20,5) дыхательных движений в минуту и 20,5 (20,0–24,0) дыхательных движений в минуту ( $p = 0,027$ ) соответственно. У больных ИЗЛ не определены статистически значимые отличия по

● **Таблица 2.** Характеристика и сравнительный анализ пациентов с  $PaO_2 \leq 60$  мм рт. ст. при COVID-ассоциированной пневмонии и интерстициальными заболеваниями легких

● **Table 2.** Characteristics and comparative analysis of patients with  $PaO_2 \leq 60$  mmHg in COVID-associated pneumonia and interstitial lung diseases

Характеристика пациентов	COVID-ассоциированная пневмония (n = 47)	ИЗЛ (n = 29)	p
Пол (М), n (%)	29 (61,7)	18 (62,1)	1,000
Возраст, года	63,0 (52,0–67,0)	63,0 (56,3–66,0)	0,777
ИМТ, см/м <sup>2</sup>	29,4 (26,2–32,7)	30,0 (24,6–32,4)	0,559
Сопутствующая патология, n (%):			
• ССЗ	26 (55,3)	20 (69,0)	0,306
• Ожирение	20 (42,6)	15 (51,7)	0,588
• СД	6 (12,8)	4 (13,8)	0,982
Borg, балл	0 (0–4)	1,5 (0–3)	0,098
ЧД/мин	20,0 (16,0–22,0)	22,0 (22,0–24,0)	0,000
ЧСС/мин	76,0 (65,8–88,5)	85,0 (80,0–92,0)	0,020
$PaO_2$ , мм рт. ст.	59,0 (57,0–60,0)	59,0 (53,8–60,0)	0,163
$PaCO_2$ , мм рт. ст.	36,6 (34,0–41,0)	37,5 (32,8–42,5)	0,977
pH	7,44 (7,41–7,47)	7,43 (7,42–7,44)	0,172
Немая гипоксемия, n (%)	27 (57,4)	13 (44,8)	0,347
ФЖЕЛ, %долж.	80,5 (64,0–93,0)	61,0 (49,5–75,5)	0,023
$ОФВ_1$ , %долж.	75,5 (63,0–92,0)	67,5 (56,0–80,5)	0,257
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$	0,78 (0,73–0,84)	0,84 (0,80–0,88)	0,002
ЛГ, n (%)	9 (19,1)	21 (72,4)	0,000

этим показателям:  $PaCO_2$  – 39,0 (34,0–42,0) мм рт. ст. и 37,0 (32,0–44,0) мм рт. ст. ( $p = 0,834$ ); ЧД – 22,5 (22,0–24,3) дыхательных движений в минуту и 22,0 (21,5–24,3) дыхательных движений в минуту ( $p = 0,575$ ) соответственно (*рис. 1, 2*).

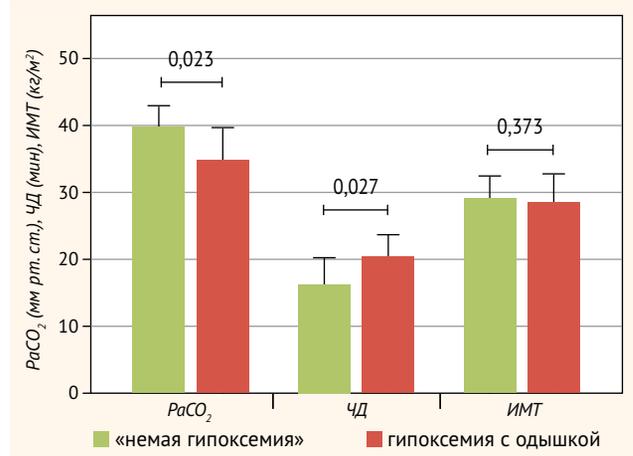
Одномерный логистический регрессионный анализ демонстрирует, что у больных с гипоксемией при COVID-ассоциированной пневмонии немая гипоксемия ассоциирована с  $PaCO_2$  (ОШ = 1,158 (95% ДИ: 1,019–1,315);  $p = 0,025$ ). В свою очередь, у больных ИЗЛ одномерный логистический регрессионный анализ выявил ассоциацию немой гипоксемии с ИМТ (ОШ = 1,380 (95% ДИ: 1,058–1,801);  $p = 0,017$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из проявлений интерстициальных изменений легких может быть формирование гипоксемической ДН, при которой уровень парциального напряжения углекислого газа не увеличен.

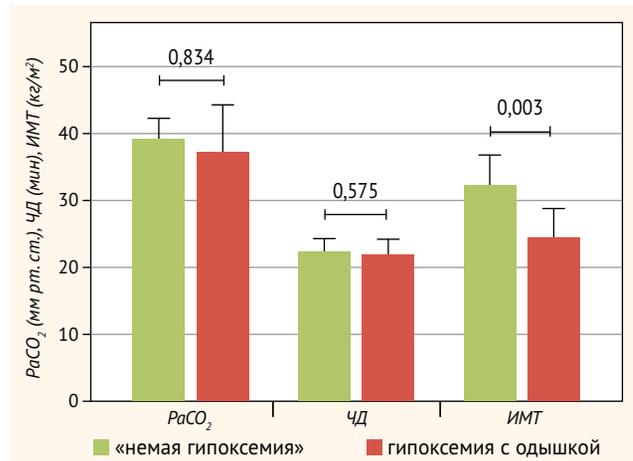
● **Рисунок 1.** Параметры  $PaCO_2$ , ЧД и ИМТ у больных с немой гипоксемией и с гипоксемией с одышкой при COVID-ассоциированной пневмонии

● **Figure 1.**  $PaCO_2$ , BR and BMI in patients with silent hypoxemia and with hypoxemia with dyspnea in COVID-associated pneumonia



● **Рисунок 2.** Параметры  $PaCO_2$ , ЧД и ИМТ у больных с немой гипоксемией и с гипоксемией с одышкой при ИЗЛ

● **Figure 2.**  $PaCO_2$ , BR and BMI in patients with silent hypoxemia and with hypoxemia with dyspnea in ILD



Механизмы развития гипоксемии хорошо известны. Данное патологическое состояние развивается в результате альвеолярной гиповентиляции, вентиляционно-перфузионного ( $V_A/Q$ ) дисбаланса (наиболее частый механизм, ведущий к развитию гипоксемии) и нарушения диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану.

Выраженность одышки может не соответствовать степени гипоксической ДН. В проведенных ранее исследованиях и клинических наблюдениях было продемонстрировано, что у некоторых больных с вирусной пневмонией развивается т. н. «немая гипоксемия», когда гипоксемия не сопровождается жалобами на одышку.

В представленной статье проведен сравнительный анализ больных с COVID-ассоциированной пневмонией и интерстициальными заболеваниями легких как больных с потенциальной возможностью развития гипоксической ДН для оценки выраженности симптома «немая гипоксемия».

В обеих исследованных группах нарушение легочной вентиляции было оценено с помощью спирометрии. Больные ИЗЛ характеризовались рестриктивным паттерном нарушения легочной вентиляции по данным спирометрии, снижением ФЖЕЛ (61,0 (49,5–75,5) л) при сохраненном соотношении  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , в то время как у больных с COVID-ассоциированной пневмонией ФЖЕЛ была статистически значимо выше (80,5 (64,0–93,0) л ( $p = 0,023$ )).

У больных с гипоксемией ожидаемо повышение давления в ЛА. Несмотря на то что уровень оксигенации в исследуемых группах статистически значимо не отличался, тем не менее частота ЛГ была статистически значимо выше у больных ИЗЛ. При развитии гипоксемии частота выявления ЛГ при ИЗЛ была в 3,8 раза выше, чем при COVID-ассоциированной пневмонии. Ассоциация ЛГ с величиной  $PaO_2$  при ИЗЛ, в отличие от больных с новой коронавирусной инфекцией, в нашем исследовании была продемонстрирована результатами логистического регрессионного анализа. Можно предположить, что у больных с пневмонией на фоне COVID-19 может уменьшаться гипоксическая вазоконстрикция, что приводит к сохранению кровотока в легочных капиллярах в неаэрируемых или гиповентилируемых альвеолах и тем самым – к увеличению внутрилегочного шунтирования, к усугублению вентиляционно-перфузионного дисбаланса и артериальной гипоксемии [18, 19].

Больные обеих групп имели схожий уровень парциального насыщения артериальной крови кислородом и практически одинаковую долю больных с  $PaO_2 \leq 60$  мм рт. ст. Гипоксемия является одним из вентиляторных стимулов, однако ее роль не столь значима при  $PaO_2$  выше 60–65 мм рт. ст. [20–22]. В нашем исследовании корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между выраженностью одышки и гипоксемии.

Для появления одышки должны существовать дополнительные стимулы. Одним из наиболее мощных стимулов развития одышки является  $CO_2$ , при повышении уровня  $CO_2$  в артериальной крови происходит активация легочных афферентных нейронов и/или хеморецепторов  $CO_2$  [23, 24].

В нашем исследовании у больных обеих групп с гипоксемией медиана  $PaCO_2$  не была увеличена, поэтому

не удивительно, что феномен «немая гипоксемия» может быть обнаружен не только при вирусной пневмонии, но и у больных с другими причинами интерстициальных изменений легких. Так, при  $PaO_2 \leq 60$  мм рт. ст. доля больных с «немой гипоксемией» статистически значимо не отличалась в обеих исследуемых группах и составила 57,4% при COVID-ассоциированной пневмонии и 44,8% – при ИЗЛ.

Важно отметить, что при COVID-ассоциированной пневмонии у больных с немой гипоксемией медиана  $PaCO_2$  была статистически значимо выше в отличие от больных с гипоксемией и одышкой, при этом ЧД была статистически значимо ниже у больных с немой гипоксемией. У больных ИЗЛ такой закономерности выявлено не было, т. е. не определялись статистически значимые отличия по  $PaCO_2$  и ЧД, причем у больных с немой гипоксемией при ИЗЛ ЧД была статистически значимо выше по сравнению с больными с COVID-ассоциированной пневмонией (рис. 1, 2).

Таким образом, для компенсации гипоксемии пациенты ИЗЛ увеличивают легочную вентиляцию за счет частоты дыхания, что приводит к снижению  $PaCO_2$ . Однако пациенты с немой гипоксемией не расценивают это как одышка. В свою очередь, больные с немой гипоксемией при COVID-ассоциированной пневмонии не увеличивают частоту дыхания и не усиливают альвеолярную вентиляцию [25]. По-видимому, причиной данного явления могут быть механизмы центрального генеза. В имеющейся литературе ряд авторов, исследующих данный вопрос, придерживаются этой концепции, поскольку пониженная центральная хемочувствительность в большей степени влияет на легочную вентиляцию, чем снижение уровня  $PaO_2$  [20, 26].

Почему же ряд больных ИЗЛ не расценивают учащенное дыхание как одышку? Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что увеличение ИМТ ассоциировано с формированием немой гипоксемии. Вероятно, больные с избыточной массой тела не воспринимают учащение дыхания как одышку, поскольку учащение дыхания для данной категории больных является повседневным ощущением.

## Выводы

Феномен «немая гипоксемия» может встречаться не только при поражениях легких, вызванных SARS-CoV-2-инфекцией, однако именно при COVID-ассоциированной пневмонии отсутствие жалоб пациентов на одышку объективизируется отсутствием тахипноэ. При оценке тяжести состояния больных важен комплексный клинико-функциональный анализ статуса пациента, в т. ч. определение насыщения артериальной крови кислородом, газового состава артериальной крови, а также измерение ЧД, оценка выраженности одышки и сопоставление этих данных между собой. Необходимы дальнейшие исследования феномена «немая гипоксемия» для лучшего понимания механизмов его формирования и клинической значимости.



Поступила / Received 11.02.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2024  
Принята в печать / Accepted 29.02.2024

- Caronna E, Ballvé A, Llauro A, Gallardo VJ, Ariron 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>.
- Bastidas-Goyes AR, Tuta-Quintero E, Aguilar MF, Mora AV, Aponte HC, Villamizar JM et al. Performance of oxygenation indices and risk scores to predict invasive mechanical ventilation and mortality in COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02807-8>.
- Georgieva E, Ananiev J, Yovchev Y, Arabadzhiev G, Abrashev H, Abrasheva D et al. COVID-19 Complications: Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14876. <https://doi.org/10.3390/ijms241914876>.
- Avdeev SN. COVID-19: Opportunities to Improve Prognosis. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):404–411. <https://doi.org/10.1134/S1019331622040025>.
- Mahmoodpor A, Gohari-Moghadam K, Rahimi-Bashar F, Khosh-Fetrat M, Vahedian-Azimi A. 1-year survival rate of SARS-CoV-2 infected patients with acute respiratory distress syndrome based on ventilator types: a multi-center study. *Sci Rep*. 2023;13(1):12644. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39992-9>.
- Brixey AG, Oh AS, Alsamraie A, Chung JH. Pictorial Review of Fibrotic Interstitial Lung Disease on High Resolution CT Scan and Updated Classification. *Chest*. 2024;S0012-3692(23)05829-4. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.11.037>.
- Chung A. Hypersensitivity pneumonitis: new concepts and classifications. *Mod Pathol*. 2022;35(1):15–27. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00866-y>.
- Lynch DA. CT Phenotypes in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2019;155(4):655–656. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.048>.
- Авдеев СН, Царева НА, Мерзоева ЗМ, Трушенко НВ, Ярощеский АИ. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология*. 2020;30(2):151–163. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>.
- Avdeev SN, Tsareva NN, Merzhoeva ZM, Trushenko NV, Yaroshetskiy AI. Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):151–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>.
- Фан ДВ, Неклюдова ГВ, Берикханов ЗГ, Авдеев СН. Гипоксемия без одышки при COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(20):172–179. <https://doi.org/10.21518/ms2023-282>.
- Fan DV, Nekludova GV, Berikhanov ZG, Avdeev SN. Hypoxemia without dyspnea in COVID-19. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(20):172–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-282>.
- Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):749–776. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003>.
- 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>.
- Алехин МН, Бартош-Зеленая СЮ, Берестень НФ, Бощенко АА, Врублевский АВ, Глазун ЛО и др. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021;(2):63–79. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-2-63-79>.
- Alekhin MN, Bartosh-Zelenaya SY, Beresten NF, Boshchenko AA, Vrublevskiy AV, Glazun LO et al. Standardization of transthoracic echocardiography in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics (RASFD). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2021;(2):63–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-2-63-79>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>.
- Айсанов ЗР, Калманова ЕН, Каменева МЮ, Кирюхина ЛД, Лукина ОФ, Науменко ЖК и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020 г. *Практическая пульмонология*. 2020;(1):104–106. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2020\\_104.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf).
- Aisanov ZR, Kalmanova EN, Kameneva MYu, Kiryukhina LD, Lukina OF, Naumenko ZhK et al. Recommendations of the Russian Respiratory Society for conducting research results on the system for combating the COVID-19 pandemic. Version 1.1 from 05/19/2020. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020;(1):104–106. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2020\\_104.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf).
- Davis MD, Walsh BK, Sittig SE, Restrepo RD. AARC clinical practice guideline: blood gas analysis and hemoximetry. *Respir Care*. 2013;58(10):1694–1703. <https://doi.org/10.4187/respcare.02786>.
- 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>.
- Lai SY, Schafer JM, Meinke M, Beals T, Doff M, Grossestreuer A et al. Lung Ultrasound Score in COVID-19 Patients Correlates with PO2/FiO2, Intubation Rates, and Mortality. *West J Emerg Med*. 2024;25(1):28–39. <https://doi.org/10.5811/westjem.59975>.
- Hall JE, Hall ME. *Text book of medical physiology*. 14<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2020. 1152 p.
- Tobin MJ, 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>.
- Jouffroy R, Jost D, Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):313–314. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03036-9>.
- Bickler PE, Feiner JR, Lipnick MS, Batchelder P, MacLeod DB, Severinghaus JW. Effects of Acute, Profound Hypoxia on Healthy Humans: Implications for Safety of Tests Evaluating Pulse Oximetry or Tissue Oximetry Performance. *Anesth Analg*. 2017;124(1):146–153. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001421>.
- Jubran A, Tobin MJ. Effect of isocapnic hypoxia on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1202–1209. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9907003>.
- Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Авдеев СН, Моисеев СВ, Яворовский АГ, Бровко МЮ и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):21–29. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
- Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, Moiseev SV, Yavorovskiy AG, Brovko MYu et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
- 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>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан

Концепция и дизайн исследования – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, З.Г. Берикханов, С.Н. Авдеев

Написание текста – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан, З.Г. Берикханов

Сбор и обработка материала – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан, Н.В. Трушенко

Обзор литературы – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан, Г.С. Нуралиева

Анализ материала – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Статистическая обработка – Г.В. Неклюдова, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева

Редактирование – С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова

**Contribution of authors:**

*Concept of the article* – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan

*Study concept and design* – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan, Natalia V. Trushenko, Galiya S. Nuralieva, Zelimkhan G. Berikkhanov, Sergey N. Avdeev

*Text development* – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan, Zelimkhan G. Berikkhanov

*Collection and processing of material* – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan, Natalia V. Trushenko

*Literature review* – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan, Galiya S. Nuralieva

*Material analysis* – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan, Natalia V. Trushenko, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

*Statistical processing* – Galina V. Nekludova, Natalia V. Trushenko, Galiya S. Nuralieva

*Editing* – Sergey N. Avdeev, Galina V. Nekludova, Devid V. Fan

*Approval of the final version of the article* – Sergey N. Avdeev, Galina V. Nekludova

**Информация об авторах:**

**Неклудова Галина Васильевна**, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; 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\_g\_v@staff.sechenov.ru

**Фан Девид Викторович**, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7425-0091>; cptdavid@yandex.ru

**Трушенко Наталья Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; 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

**Нуралиева Галия Сериковна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; 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

**Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>; berikkhanov\_z\_g@staff.sechenov.ru

**Авдеев Сергей Николаевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; 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>; avdeev\_s\_n@staff.sechenov.ru

**Information about the authors:**

**Galina V. Nekludova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya 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\_g\_v@staff.sechenov.ru

**Devid V. Fan**, Postgraduate Student of the Pulmonology Department of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7425-0091>; cptdavid@yandex.ru

**Natalia V. Trushenko**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer of the Department of Pulmonology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher at 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

**Galiya S. Nuralieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya 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

**Zelimkhan G. Berikkhanov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>; berikkhanov\_z\_g@staff.sechenov.ru

**Sergey N. Avdeev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya 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>; avdeev\_s\_n@staff.sechenov.ru

# Сурфактантный протеин D как маркер стойкого нарушения диффузионной способности легких в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме

Г.Б. Абдуллаева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>, [abullaeva\\_g\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru)

М.В. Кожевникова, <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>, [kozhevnikova\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru)

Д.С. Валиулина, <https://orcid.org/0000-0002-4250-9468>, [valiulina\\_d\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:valiulina_d_s@staff.sechenov.ru)

Ю.Н. Беленков, <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>, [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

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

## Резюме

**Введение.** Отдаленные последствия COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) для респираторной системы представляют собой социально значимую проблему. Длительно сохраняющиеся респираторные симптомы и функциональные изменения у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, обосновывают необходимость изучения патогенетических механизмов. Эпителиальные биомаркеры и их потенциальная роль в развитии долгосрочных респираторных осложнений малоизучена. **Цель.** Изучить уровень циркулирующего маркера сурфактантного протеина D (SP-D) у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 3 и 12 мес. после острой формы и его взаимосвязь с показателями респираторной функции.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 70 пациентов, которым проводилось обследование через 3 и 12 мес. после острой фазы COVID-19, протекавшей с тяжелым и крайне тяжелым поражением легких. Пациентам выполнялось комплексное исследование функции дыхания (спирография, бодиплетизмография и диффузионный тест), 6-минутный шаговый тест с количественной оценкой одышки как при нагрузке, так и в повседневной жизни, определялась концентрация сывороточного сурфактантного протеина D.

**Результаты.** По результатам проведенного исследования, у 57% пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, сохраняются стойкие нарушения диффузионной способности легких на протяжении года. Было установлено, что уровень SP-D был повышен у всех пациентов через 3 мес. после острой фазы заболевания, однако в группе со сниженной DLco этот уровень был значимо выше через 3 и 12 мес. (469 нг/мл и 295 нг/мл соответственно).

**Выводы.** Стойкие нарушения диффузионной способности легких у части пациентов сохраняются через год после перенесенной тяжелой формы COVID-19. Было установлено, что повышенный уровень SP-D ассоциирован со снижением диффузионной способности легких. Таким образом, SP-D может рассматриваться как потенциальный биомаркер тяжести поражения легких в отдаленном периоде COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, тяжелое и крайне тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, постковидный синдром, функция внешнего дыхания, диффузионная способность легких, сурфактантный протеин D

**Для цитирования:** Абдуллаева ГБ, Кожевникова МВ, Валиулина ДС, Беленков ЮН. Сурфактантный протеин D как маркер стойкого нарушения диффузионной способности легких в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме. *Медицинский совет.* 2024;18(9):151–159. <https://doi.org/10.21518/ms2024-061>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Surfactant protein D as a marker of persistent impairment of the lungs diffusion capacity in the long-term period in patients who had suffered from severe COVID-19

Gulnora B. Abdullaeva<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>, [abullaeva\\_g\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru)

Maria V. Kozhevnikova, <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>, [kozhevnikova\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru)

Dinara S. Valiulina, <https://orcid.org/0000-0002-4250-9468>, [valiulina\\_d\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:valiulina_d_s@staff.sechenov.ru)

Yuri N. Belenkov, <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>, [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

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

## Abstract

**Introduction.** The long-term consequences of COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) for the respiratory system represent a socially significant problem. Long-lasting respiratory symptoms and functional changes in individuals who have suffered

coronavirus infection justify the need to study pathogenetic mechanisms. There is little study of epithelial biomarkers and their potential role in the development of long-term respiratory complications.

**Aim.** To study the level of the circulating marker surfactant protein-D (SP-D) in patients who suffered severe COVID-19-associated lung damage at 3 and 12 months after the acute form and its relation with indicators of respiratory function.

**Materials and methods.** The study included 70 patients who were examined at 3 and 12 months after the acute phase of COVID-19, which occurred with severe and extremely severe lung damage. Patients underwent a comprehensive study of respiratory function (spirometry, bodyplethysmography and diffusion test), a 6-minute step test with quantitative assessment of shortness of breath, both during exercise and in daily life; the study also determined the serum level of surfactant protein-D.

**Results.** The results of the study indicate that 57% of patients who have suffered severe COVID-19-associated lung damage remain persistently impaired in the diffusion capacity of the lungs throughout the year. It was found that the level of SP-D was increased in all patients 3 months after the acute phase of the disease, but in the group with reduced DLco this level was significantly higher after 3 and 12 months (469 ng/ml and 295 ng/ml, respectively).

**Conclusion.** Persistent impairments in the diffusion capacity of the lungs in some patients persist a year after suffering a severe form of COVID-19. Elevated SP-D levels have been found to be associated with decreased lung diffusion capacity. Thus, SP-D can be considered as a potential biomarker of lung injury severity in the long-term period of COVID-19.

**Keywords:** coronavirus infection, severe COVID-19 associated lung damage, post-Covid syndrome, respiratory function, lung diffusion capacity, surfactant protein D

**For citation:** Abdullaeva GB, Kozhevnikova MV, Valiulina DS, Belenkov YuN. Surfactant protein D as a marker of persistent impairment of the lungs diffusion capacity in the long-term period in patients who had suffered from severe COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-061>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Отдаленные последствия COVID-19 для респираторной системы представляют собой социально значимую проблему, поскольку ассоциированы с высоким уровнем распространенности и смертности. Биомаркеры данного состояния и их биологическая роль плохо изучены. Необходимость изучения механизмов развития постковидных фибротических изменений в легких является актуальной прежде всего для выбора терапевтических мишеней. Согласно современным представлениям о патогенезе поражения легких при COVID-19, важная роль отводится диффузному альвеолярному повреждению, нарушению микроциркуляции в результате тромбообразования и развития дисфункции эндотелия – последствий гипервоспалительной реакции в ответ на внедрение вируса. После заражения вирус SARS-CoV-2 распространяется в нижние дыхательные пути и поражает пневмоциты I и II типов [1, 2]. Массивное повреждение пневмоцитов II типа вызывает нарушение выработки сурфактанта, что приводит к развитию острого респираторного синдрома (ОРДС). Белки сурфактанта (SP), такие как сурфактантный протеин А (SP-A) и сурфактантный протеин D (SP-D), секретируемые в основном альвеолярными эпителиальными клетками II типа, при повреждении альвеолярно-капиллярного барьера попадают в кровоток, отражая степень повреждения легочного эпителия [3]. Около 20% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, нуждаются в госпитализации по поводу пневмонии (COVID-19) в острой фазе [4]. Эпидемиологические, патофизиологические и клинические характеристики пациентов в острой фазе заболевания подробно описаны, однако отдаленные респираторные последствия у выживших пациентов, факторы риска и лежащие в их основе патогенетические механизмы остаются малоизученными. Многочисленные исследования

показали, что у перенесших COVID-19 наблюдаются нарушения функции легких как при выписке из стационара [5], так и через 3–6 мес. наблюдения. Стойкое нарушение функции легких, в частности снижение диффузионной способности легких (DLco), наблюдается у 20–80% пациентов, перенесших COVID-19 [6–9]. Эпителиальные маркеры и их потенциальная роль в развитии долгосрочных респираторных осложнений не изучались.

Тяжелое течение COVID-19, сопровождающееся повреждением легочного эпителия, вероятно, сохраняется у пациентов длительное время, что отражается сниженной диффузионной способностью DLco. **Целью** данного исследования является изучение уровня циркулирующего маркера легочного эпителия SP-D у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 3 и 12 мес. после острой формы и его взаимосвязь с показателями респираторной функции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное продольное обсервационное исследование было включено 70 пациентов через 3 мес. после перенесенной тяжелой формы новой коронавирусной инфекции. Критериями включения пациентов в исследование являлись: объем поражения легких более 50% в остром периоде; наличие гипоксемии в острую фазу заболевания со значением насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) определенным методом пульсоксиметрии  $\leq 93\%$ ; возраст от 30 до 80 лет; наличие подписанного добровольного информационного согласия на участие в исследовании. Диагноз новой коронавирусной инфекции (НКИ) подтверждался выявлением РНК-вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в назофарингеальном мазке и по характерной клинико-рентгенологической картине в соответствии

с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение НКИ (COVID-19)», версия 6 от 28.04.20 г. [10]. Наблюдение за пациентами проводилось в течение года. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на обследование по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (№ 20–21 от 18.11.2021 г.).

Критериями не включения больных в исследование являлись: предшествующие интерстициальные заболевания легких; тяжелые формы ХОБЛ; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция.

Всем пациентам проводилось комплексное функциональное исследование системы дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких) на оборудовании Master Screen Body/Diff (Viasys Healthcare/Erich Jager, Германия). Исследования были выполнены с учетом международных (ERS/ATS) стандартов и рекомендаций Российского респираторного общества [11–15]. Диффузионная способность легких оценивалась по монооксиду углерода (CO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания с помощью анализатора быстрого реагирования. Полученные при исследовании данные представлены в виде % должного, рассчитаны по формулам Глобальной легочной инициативы (Global Lung Function Initiative – GLI 2012, 2017, 2020) с учетом пола, возраста и роста пациента<sup>1</sup>. Количественная оценка одышки во время повседневной активности оценивалась по шкале mMRC (Modified Medical Research Council) [16] и по шкале Borg перед началом и в конце 6-МШТ [17]. Шестиминутный шаговый тест выполнялся в соответствии со стандартным протоколом [18]. Всем пациентам была произведена оценка уровня сурфактантного протеина D (Human Surfactant Protein D) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы “Human Surfactant Protein D” ELISA производства BioVendor – Laboratorni medicina a.s. через 3 и 12 мес. после перенесенной острой фазы заболевания.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия

хи-квадрата Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты исследования через 3 месяца

В исследование было включено 70 пациентов через 3 мес. после перенесенной тяжелой формы НКИ. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты с нормальной диффузионной способностью легких (n = 14, (20%)) и группа 2 (n = 56, (80%)) – пациенты со снижением диффузионной способности легких менее 80% от должного через 3 мес. наблюдения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту: медиана возраста пациентов первой группы составила 58 лет, второй группы – 62 года (p = 0,358). Курящих пациентов было 13 (18,5%) и 14 (20%) – экс-курильщики. Достоверных различий по сопутствующей патологии, индексу массы тела и статусу курения не получено (табл. 1). В острую фазу заболевания все пациенты получали респираторную поддержку в виде кислородотерапии, 34 (48,5%) пациентам проводилась неинвазивная вентиляция легких и 6 (8,5%) – инвазивная вентиляция легких. В группе пациентов с нормальными значениями DLco преобладали мужчины (n = 12 (85,7%)), тогда как в группе пациентов со снижением DLco менее 80% было 25 женщин (44,6%) и 31 мужчина (55,4%) (p = 0,063). Выявлены статистически различия по срокам пребывания в стационаре в острую фазу (p = 0,003), в группе со снижением уровня DLco менее 80% Me пребывания в стационаре составила 34 койко-дня, по пребыванию в ОПИТ (p = 0,014) – 26 койко-дней. Также выявлены различия по объему поражения легких при КТ в острую фазу заболевания (p < 0,001).

Спустя 3 мес. после выписки из стационара у всех пациентов в той или иной степени сохранялись жалобы на одышку в повседневной жизни, Me значения степени одышки как по шкале mMRC, так и по шкале Борга на высоте физической нагрузки существенно не различались в обеих группах. Переносимость физических нагрузок была ниже в группе с DLco менее 80%, Me пройденной дистанции в 6-МШТ составляла 402 м, тогда как в группе с сохраненной DLco была достоверно выше – 471 м (p < 0,001).

При анализе основных показателей легочной функции отмечена статистически достоверная разница между группами через 3 мес. после острой фазы заболевания. Динамика изменений функциональных параметров через 3 мес. представлена в табл. 2. Легкие рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких (ОЕЛ) менее 80%) через 3 мес. встречались у всех пациентов во второй группе, Me ОЕЛ составляла 72% от долж. Обструктивные

<sup>1</sup> Calculator of due values (Global Lung Function Initiative – GLI 2012, 2017, 2020). Available at: <http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>.

● **Таблица 1.** Клинико-anamnестическая характеристика пациентов двух групп через 3 и 12 мес. после острой фазы заболевания (n = 70)

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients in two groups, 3 and 12 months after the acute phase of the disease (n = 70)

Период наблюдения	3 мес.			12 мес.		
	Показатель	Группа 1, (n = 14)	Группа 2, (n = 56)	p	Группа 1, (n = 30)	Группа 2, (n = 40)
Возраст, лет Me (Q1–Q3)	58 [53–64]	62 [54–68]	0,358	62 [57–66]	62 [50–68]	0,601
Пол, n (%)	Жен. – 2 (14,3); Муж. – 12 (85,7)	Жен. – 25 (44,6); Муж. – 31 (55,4)	0,063	Жен. – 14 (46,7); Муж. – 16 (53,3)	Жен. – 13 (32,5); Муж. – 27 (67,5)	0,228
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me (Q1–Q3)	31 [27–33]	28 [26–32]	0,257	30 [25–33]	28 [27–32]	0,300
Респираторная поддержка в острую фазу, n (%)						0,223
• НВЛ	2 (14,3)	33 (57,1)	0,009	12 (40)	23 (57,5)	
• ИВЛ	1 (7,1)	5 (8,9)		3 (10)	3 (7,5)	
Пребывание в стационаре в острую фазу, сутки Me (Q1–Q3)	26 [20–27]	34 [28–46]	0,003	26 [23–34]	36 [30–46]	< 0,001
Пребывание в ОРИТ, сутки Me (Q1–Q3)	0	9 [5–14] (n = 25)	0,014	4 (0–12) (n = 10)	10 (5–14) (n = 18)	0,106
КТ в острую фазу, % поражения Me (Q1–Q3)	70 [65–74]	80 [75–85]	< 0,001	75 [66–80]	78 [70–85]	0,197
Гипертоническая болезнь, n (%)	11 (78,6)	33 (58,9)	0,225	22 (73,3)	22 (55)	0,116
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (14,3)	11 (19,6)	0,645	6 (20)	7 (17,5)	1,0
Сахарный диабет, n (%)	3 (21,4)	14 (25)	0,780	10 (33,3)	6 (15)	0,536
Бронхиальная астма, n (%)	3 (21,4)	10 (17,9)	0,759	7 (23,3)	6 (15)	0,536
Курение, n (%)	4 (28,6)	9 (16,1)	0,277	6 (20)	7 (17,5)	0,482
Экс-курительщик	4 (28,6)	10 (17,9)		4 (13,3)	10 (25)	

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей и их 95%-ного доверительного интервала. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрата Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). ИМТ – индекс массы тела; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких.

● **Таблица 2.** Основные функциональные показатели и концентрация сурфактантного протеина D через 3 и 12 мес. после острой фазы заболевания (n = 70)

● **Table 2.** Basic functional indicators and concentration of surfactant protein D, 3 and 12 months after the acute phase of the disease (n = 70)

Параметр	3 мес.				p	12 мес.				p
	Группа 1, (n = 14)		Группа 2, (n = 56)			Группа 1, (n = 30)		Группа 2, (n = 40)		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3		Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
ФЖЕЛ, % от должн.	103	98–120	80	64–99	< 0,001	104	92–112	94	82–110	0,079
ОФВ <sub>1</sub> , % от должн.	103	92–110	80	71–101	0,003	102	88–114	96	86–109	0,272
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должн.	98	91–102	86	81–92	0,002	84	79–89	84	79–89	0,107
ЖЕЛ, % от должн.	98	96–110	78	62–96	< 0,001	99	88–105	88	80–104	0,083
ОЕЛ, % от должн.	92	89–99	72	63–86	< 0,001	94	88–100	86	77–94	0,021
DLco, % от должн.	88	85–96	58	46–69	< 0,001	86,5	83–89	68	61–74	< 0,001
Дистанция 6-минутного шагового теста, м	476	430–542	402	310–436	< 0,001	469	418–524	480	439–510	0,648
Одышка по mMRC, баллы	2	1–2	2	1–3	0,316	0	0–1	1	0–1	0,015
Одышка по шкале Борг на высоте нагрузки, баллы	4	3–4	4	3–4	0,609	1	0–2	2	1–3	0,135
Сатурация кислорода на высоте физической нагрузки, %	97	96–98	93	89–96	< 0,001	96	95–98	96	95–97	0,141
Сурфактантный протеин D, (норма 52–307 нг/мл)	346,5	199–516	469	60–607	0,048	217	164–366	295	218–449	0,107

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю сек; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DLco – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

нарушения (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70%) зарегистрированы только у 1,4% пациентов. Необходимо отметить, что нарушение газотранспортной функции легких наблюдалось у 80% пациентов и *Me* DLco составляла 58% от должн. Эти данные согласуются с высокой концентрацией сурфактантного протеина D, значения которого превышали норму в обеих группах, однако в группе со сниженной DLco она была значимо выше и составлял 469 нг/мл ( $p = 0,048$ ), что отражает сохраняющееся стойкое повреждение альвеолярного эпителия через 3 мес. после острой фазы заболевания (рис. 1).

#### Результаты исследования через 12 месяцев

Через 12 мес. наблюдения состав групп видоизменился, и в группу пациентов с нормальной диффузионной способностью легких вошло 30 пациентов (43%) – группа 1, а в группу 2 со снижением диффузионной способности легких менее 80% от должн. – 40 (57%). Динамика изменения состава групп, разделенных по уровню DLco, через год продемонстрирована на рис. 1. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту: медиана возраста пациентов в обеих группах составила 62 года. Достоверных различий по сопутствующей патологии, индексу массы тела и статусу курения не получено (табл. 1). Хотя статистически значимых различий в сроках пребывания в ОРИТ в острую фазу заболевания и проводимой респираторной поддержки не отмечено, но во второй группе 57,5% пациентам проводилась неинвазивная вентиляция легких и 18 (45%) находились в ОРИТ значительно дольше (*Me* – 10 сут.), чем в первой группе (*Me* – 4 сут.). По-прежнему группы достоверно различались по сроку пребывания в стационаре в острую фазу ( $p < 0,001$ ). Стоит отметить, что через 12 мес. различий между группами в объеме поражения легких в острую фазу не было, что свидетельствует о структурном восстановлении легких у 16 (22,8%) пациентов, несмотря на тяжесть течения вирусной пневмонии в дебюте. Это согласуется с функциональными показателями, основные из которых достигли нормальных значений спустя год, за исключением диффузионной

способности легких, *Me* которой в группе со сниженной DLco составляла 68% от должн.

Спустя 12 мес. после выписки из стационара у пациентов 2-й группы сохранялась одышка в повседневной жизни (*Me* mMRC – 1 балл), тогда как в первой группе она отсутствовала ( $p = 0,015$ ). Физическая выносливость пациентов значимо выросла, статистически достоверных различий пройденной дистанции в 6-МШТ между группами не отмечено.

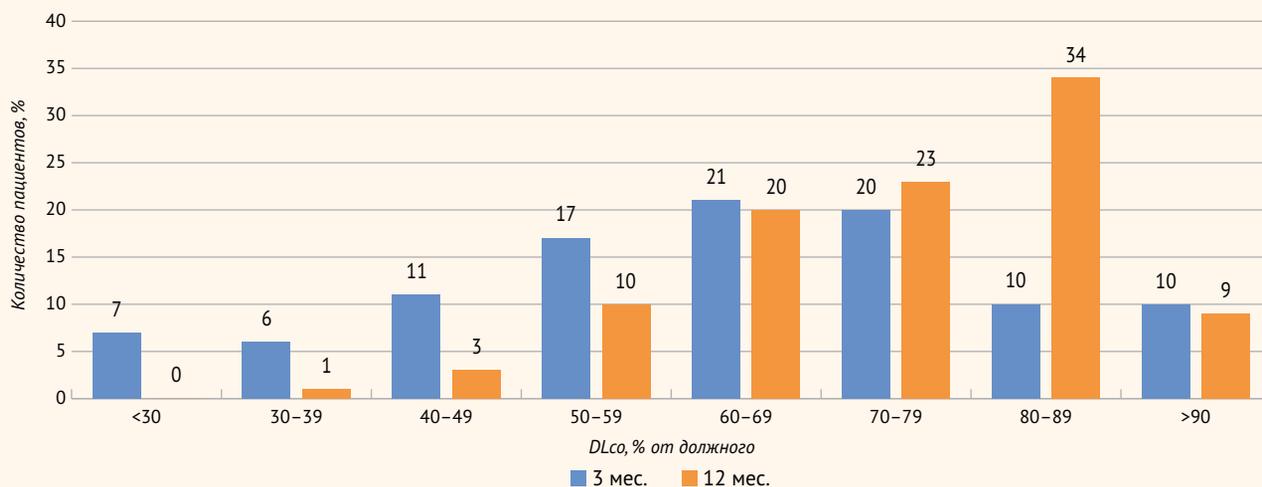
В результате исследования было отмечено снижение концентрации сурфактантного протеина D через год до референсных значений в обеих группах, однако в группе со сниженной диффузионной способностью она была существенно выше, но эта разница была статистически не значима ( $p = 0,107$ ) (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

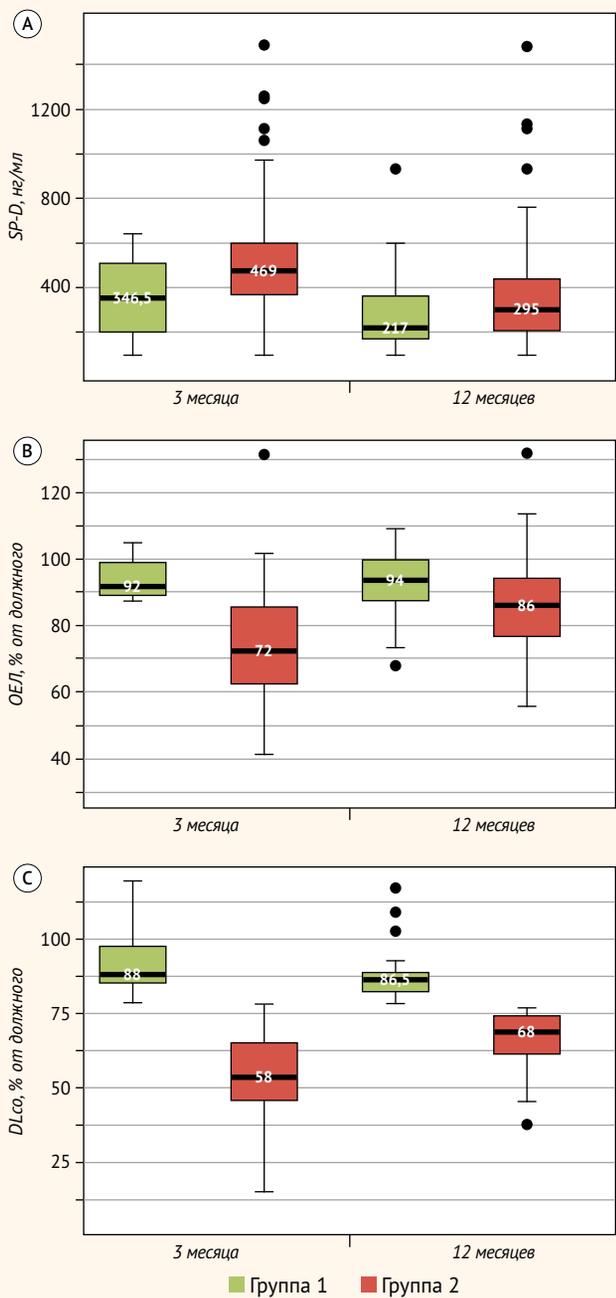
Тяжелая форма COVID-19 – это мультисистемное заболевание, что обуславливает многообразие долгосрочных осложнений. Сложный многофакторный механизм повреждения легочной ткани определяет тяжесть течения поражения легких и развитие в дальнейшем персистирующих респираторных симптомов. По данным нашего исследования, через 3 мес. после выписки из стационара у всех пациентов в той или иной степени сохранялись жалобы на одышку в повседневной жизни, *Me* значения степени одышки как по шкале mMRC (2 балла), так и по шкале Борга (4 балла) на высоте физической нагрузки существенно не различались в обеих группах. Переносимость физических нагрузок была достоверно ниже в группе с DLco менее 80% ( $p < 0,001$ ). Спустя 12 мес. после выписки из стационара у 57% пациентов сохранялась одышка. Физическая выносливость пациентов значимо выросла, статистически достоверных различий пройденной дистанции в 6-МШТ между группами не отмечено. Патологические механизмы феномена длительной сохраняющейся одышки обусловлены как поражением аэрогематического барьера в виде диффузного

● **Рисунок 1.** Динамика изменения структуры групп пациентов, разделенных по уровню DLco, через 3 и 12 мес. ( $n = 70$ )

● **Figure 1.** Dynamics of changes in the structure of patient groups, divided by DLco level, after 3 and 12 months ( $n = 70$ )



- **Рисунок 2.** Динамика основных функциональных показателей и концентрации сурфактантного протеина D через 3 и 12 мес. после острой фазы заболевания (n = 70)
- **Figure 2.** Dynamics of the main functional parameters and concentrations of surfactant protein-D 3 and 12 months after the acute phase of the disease (n = 70)



Примечание: А – сурфактантного протеина D; В – общей емкости легких; С – диффузионной способности легких.

альвеолярного повреждения в острую фазу и тромбозом сосудов микроциркуляторного русла, так и терминальных бронхиол [3]. Вирусные частицы при COVID-19 с помощью электронной микроскопии обнаруживаются в эпителии слизистой оболочки дистальных дыхательных путей, что может приводить к бронхолиту, уменьшению диаметра дыхательных путей и их гиперреактивности [19].

Данное исследование показывает, что через 3 мес. после выписки у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой

форме, снижение DLco встречается у 80% пациентов и у 57% – через год. Нами продемонстрировано, что длительность пребывания в стационаре и потребность в искусственной вентиляции легких являются факторами риска персистирующего функционального дефицита в отдаленном периоде. Выявлена обратная корреляция значений DLco через 3 и 12 мес. с длительностью пребывания в стационаре в острую фазу заболевания ( $p = 0,492$  и  $p = 0,397$  соответственно), а также с объемом поражения легких при КТ в острой фазе заболевания ( $p = 0,384$  и  $p = 0,257$ ) (рис. 3). Медиана показателей легочной вентиляции через 12 мес. наблюдения достигла нормальных значений. Однако рестриктивные нарушения (снижение ОЕЛ менее 80%) через год сохранялись у 17% пациентов. Самым частым отклонением являлось нарушение газообменной функции легких, через 3 мес. снижение DLco наблюдалось у 80%, медиана которой составляла 58%, а через год наблюдения DLco оставалась сниженной у 57% пациентов и ее Me составляла 68%. Полученные нами данные согласуются с данными А.В. Черняка и соавт., в которых частота рестриктивных нарушений вентиляции через год наблюдения у пациентов с тяжелым поражением легких в острой фазе (n = 60) составила 29%, а снижение DLco < 80% выявлено в 57% случаев [20]. В китайском исследовании L. Huang et al. в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 спустя год наблюдалось снижение ОЕЛ < 80% у 29% пациентов, а снижение DLco < 80% – у 54% пациентов [21].

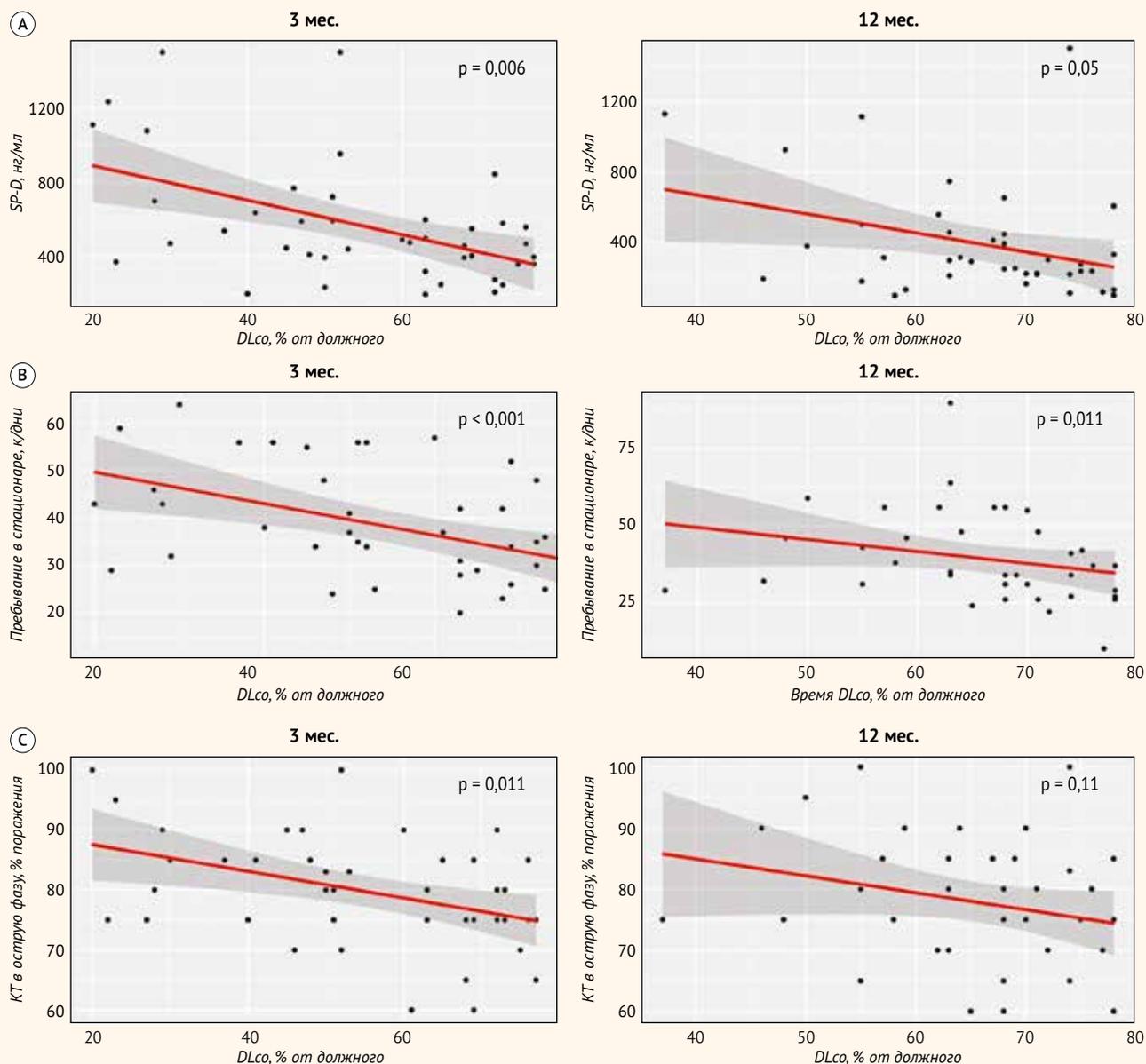
Особо важным наблюдением явилось повышение концентрации сурфактантного протеина через 3 мес. у всех пациентов, в группе пациентов со сниженной DLco отмечался его более высокий уровень. Это свидетельствует о том, что поражение легких сохраняется у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в течение как минимум 3 мес. после выписки из стационара. Была установлена обратная корреляция DLco с концентрацией SP-D через 3 и 12 мес. ( $p = 0,414$  и  $p = 0,311$  соответственно) (рис. 3). С помощью метода линейной регрессии проведен анализ зависимости DLco от концентрации SP-D; было установлено, что при увеличении уровня SP-D на 9,3 нг/мл следует ожидать снижение DLco на 1% через 3 мес. наблюдения после острой фазы, а при увеличении уровня SP-D на 10,7 нг/мл ожидается снижение DLco на 1% через год наблюдения.

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил наличие связи между повышенными показателями SP-D и снижением диффузионной способности легких. Полученные результаты позволяют рассматривать SP-D как потенциальный биомаркер тяжести поражения легких в отдаленном периоде COVID-19.

Как уже упоминалось, изучения динамики уровня SP-D в отдаленном периоде не проводилось. Для понимания патофизиологических процессов представляют интерес исследования в острой фазе заболевания.

В исследовании L. Salvioni et al., включавшем 226 участников в период острой фазы заболевания, которые были разделены на группы: с легкой формой COVID-19 (n = 79), с тяжелой формой COVID-19 (n = 123)

- **Рисунок 3.** Значимые корреляции DLco через 3 и 12 мес. (n = 70)
- **Figure 3.** Significant DLco correlations at 3 and 12 months (n = 70)



Примечание: А – взаимосвязь DLco с уровнем сурфактантного протеина D; В – взаимосвязь DLco с длительностью пребывания в стационаре; С – взаимосвязь DLco с объемом поражения легких по КТ в острую фазу.

и контрольную группу здоровых пациентов (n = 24), было продемонстрировано, что SP-D может являться прогностическим маркером COVID-19 на ранней стадии. Установлено, что уровни SP-D у госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 коррелировали со степенью тяжести заболевания, смертностью и другими клиническими параметрами, ассоциированными с тяжестью течения пневмонии. По результатам исследования было предложено использование определения концентрации SP-D в плазме на ранних стадиях инфекции SARS-CoV-2 как индикатора альвеолярного повреждения, т. к. концентрации SP-D у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и умерших оказались значительно выше по сравнению с остальными группами пациентов [22].

Роль сурфактантных протеинов в диагностике ОРДС была продемонстрирована в работе K.E. Greene et al.

В данном исследовании проводилась оценка изменений концентрации сурфактант-ассоциированных белков в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и сыворотке крови у группы пациентов с риском развития ОРДС (n=22) и в период развития ОРДС (n=41). Было обнаружено, что концентрации SP-D в БАЛ и сыворотке крови у пациентов с риском развития ОРДС до начала клинических признаков повреждения легких были в пределах нормы, однако после развития ОРДС эти концентрации увеличились до максимальных значений на 3-й день и оставались повышенными в течение 14 дней [23]. Было показано, что сурфактантные белки являются чувствительными биомаркерами острого повреждения легких.

Структурные изменения легких в постковидном периоде являются следствием диффузного альвеолярного повреждения. Стойкое снижение DLco свидетельствует

об интерстициальных изменениях и микроциркуляторных нарушениях, вызванных COVID-19. В работе по изучению патогистологических изменений в легких в отдаленные сроки после COVID-19 М.В. Самсоновой и соавт. было показано, что преобладающими морфологическими паттернами интерстициального поражения легких является очаговая организуемая пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония; также необходимо подчеркнуть, что важной находкой являлся тромбоз сосудов микроциркуляторного русла [24]. Наше наблюдение демонстрирует, что у 57% пациентов сохраняются стойкие нарушения диффузионной способности легких на протяжении года, что является отражением морфофункциональных изменений в легких. Однако у 43% пациентов после тяжелой формы COVID-19-ассоциированного поражения легких спустя год изменения диффузионной способности легких носят обратимый характер, и это внушает оптимизм. Наиболее диагностически значимым функциональным показателем, отражающим газообменную функцию легких и процессы восстановления после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких, является DLco.

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором изучалась динамика концентрации SP-D у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 3 и 12 мес. после острой фазы с сопоставлением клинических и функциональных параметров.

**Ограничение исследования:** наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, у нас нет исходных данных уровня DLco, предшествующих COVID-19. В то же время большинство пациентов в нашей когорте не имели тяжелых респираторных заболеваний, которые могли бы приводить к снижению DLco. Во-вторых, в нашем исследовании не было контрольной группы для сравнения уровней SP-D.

## ВЫВОДЫ

По итогам проведенного исследования можно утверждать, что большинство пациентов, перенесших тяжелую форму в острую фазу заболевания, имеют стойкие нарушения диффузионной способности легких, сохраняющиеся на протяжении года. Было установлено, что уровень SP-D повышен у всех пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 3 мес. после выписки из стационара, однако в группе со сниженной DLco этот уровень был значимо выше, что является отражением более выраженного повреждения альвеолярного эпителия. В этой связи SP-D может рассматриваться как потенциальный биомаркер тяжести поражения легких в отдаленном периоде у пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19. Для оценки его прогностической роли необходимы дальнейшие исследования.

Поступила / Received 31.01.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2024  
Принята в печать / Accepted 19.02.2024

## Список литературы / References

1. Зайратьянц ОВ, (ред.). *Патологическая анатомия COVID-19: атлас*. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. 142 с. Режим доступа: <https://rucml.ru/rucml/rucml/documents/Atlas-COVID-19/HTML/8/>.
2. Самсонова МВ, Черняев АЛ, Омарова ЖР, Першина ЕА, Мишнев ОД, Зайратьянц ОВ и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пulmonologiya*. 2020;30(5):519–532. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>. Samsonova MV, Chernyayev AL, Omarova ZhR, Pershina EA, Mishnev OD, Zayratyants OV et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):519–532. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>.
3. Ujma S, Horsnell WGC, Katz AA, Clark HW, Schäfer G. Non-pulmonary immune functions of surfactant proteins A and D. *J Innate Immun*. 2017;9(1):3–11. <https://doi.org/10.1159/000451026>.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
5. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>.
6. Sibila O, Albarca N, Perea L, Faner R, Torralba Y, Hernandez-Gonzalez F et al. Lung function sequelae in COVID-19 patients 3 months after hospital discharge. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:59–61. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.036>.
7. Черняк АВ, Карчевская НА, Савушкина ОИ, Мустафина МХ, Синицын ЕА, Калманова ЕН и др. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пulmonologiya*. 2022;32(4):558–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>. Chernyak AV, Karchevskaya NA, Savushkina OI, Mustafina MKh, Sinitsyn EA, Kalmanova EN et al. Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):558–567. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>.
8. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
9. Абдуллаева ГВ, Авдеев СН, Фоминых ЕВ, Гордина ГС, Мустафина МХ. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пulmonologiya*. 2023;33(4):461–471. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>. Abdullaeva GB, Avdeev SN, Fominykh EV, Gordina GS, Mustafina MKh. Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage. *Pulmonologiya*. 2023;33(4):461–471. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>.
10. Камкин ЕГ, Костенко НА, Каракулина ЕВ, Авдеев СН, Адамян ЛВ, Байбарина ЕН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. М.; 2020. 165 с. Режим доступа: [https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020\\_MR\\_COVID-19\\_y6.pdf](https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_y6.pdf).
11. Каменева МЮ, Черняк АВ, Айсанов ЗР, Перельман ЮМ, Приходько АГ, Чушкин МИ и др. *Спирометрия: методические рекомендации*. М.; 2023. 64 с. [https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria\\_2023.pdf?t=1](https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1).
12. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70–88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.
13. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(5):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>.
14. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>.
15. Айсанов ЗР, Калманова ЕН, Каменева МЮ, Кирюхина ЛД, Лукина ОФ, Науменко ЖК и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020. *Практическая пульмонология*. 2020;(1):104–106. Режим доступа: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2020\\_104.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf). Aisanov ZR, Kalmanova EN, Kameneva MYu, Kiryukhina LD, Lukina OF, Naumenko JK et al. Recommendations of the Russian Respiratory Society on scientific research of the treatment system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1. from 05.19.2020. *Prakticheskaya Pul'monologiya*.

- 2020;(1):104–106. (In Russ.) Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2020\\_104.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf).
16. Milačić M, Milačić B, Dunjić O, Milojković M. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. *Acta Medica Medianae*. 2015;54(1):66–70. <https://doi.org/10.5633/amm.2015.0111>.
  17. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–381. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7154893>.
  18. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5):1384–1387. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>.
  19. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, Schmidt CJ, Wilson AM, Farver CF et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology*. 2020;77(4):570–578. <https://doi.org/10.1111/his.14180>.
  20. Черняк АВ, Мустафина МК, Науменко ЖК, Калманова ЕН, Зыков КА. Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара. *Пульмонология*. 2023;33(5):611–621. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621>. Chernyak AV, Mustafina MKh, Naumenko ZhK, Kalmanova EN, Zыkov KA. Dynamics of functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury at one year after hospital discharge. *Pulmonologiya*. 2023;33(5):611–621. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621>.
  21. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4).
  22. Salvioni L, Testa F, Sulejmani A, Pepe F, Lovaglio GP, Berta P et al. Surfactant protein D (SP-D) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Clin Chim Acta*. 2022;537:140–145. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.10.013>.
  23. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1843–1850. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9901117>.
  24. Самсонова МВ, Конторщиков АС, Черняев АЛ, Михайличенко КЮ, Михалева ЛМ, Мишнеv ОД. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология*. 2021;31(5):571–579. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579>. Samsonova MV, Kontorschikov AS, Cherniaev AL, Mikhajlichenko KYu, Mikhaleva LM, Mishnev OD. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):571–579. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Кожевникова, Г.Б. Абдуллаева

Написание текста – Г.Б. Абдуллаева

Сбор и обработка материала – Г.Б. Абдуллаева, Д.С. Валиулина

Редактирование – М.В. Кожевникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Н. Беленков

### Contribution of authors:

Concept of the article – Maria V. Kozhevnikova, Gulnora B. Abdullaeva

Text development – Gulnora B. Abdullaeva

Collection and processing of material – Gulnora B. Abdullaeva, Dinara S. Valiulina

Editing – Maria V. Kozhevnikova

Approval of the final version of the article – Yuri N. Belenkov

### Информация об авторах:

**Абдуллаева Гульнора Бурхановна**, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [abullaeva\\_g\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru)

**Кожевникова Мария Владимировна**, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 8501-9812; [kozhevnikova\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru)

**Валиулина Динара Сандаровна**, биолог межклинической биохимической лаборатории Центральной лабораторной диагностической службы клинического центра, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [valiulina\\_d\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:valiulina_d_s@staff.sechenov.ru)

**Беленков Юрий Никитич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

### Information about the authors:

**Gulnora B. Abdullaeva**, Pulmonologist, Pulmonological Department, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [abullaeva\\_g\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru)

**Maria V. Kozhevnikova**, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [kozhevnikova\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru)

**Dinara S. Valiulina**, Biologist of the Interclinical Biochemical Laboratory of the Central Laboratory Diagnostic Service of the Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [valiulina\\_d\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:valiulina_d_s@staff.sechenov.ru)

**Yuri N. Belenkov**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [belenkov\\_yu\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru)

# Шаговый 6-минутный тест у пациентов, госпитализированных с COVID-19

**Т.В. Канаева** , <https://orcid.org/0000-0002-9451-9318>, [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com)

**Н.А. Кароли**, <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>, [nina.karoli.73@gmail.com](mailto:nina.karoli.73@gmail.com)

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

## Резюме

**Введение.** Шестиминутный шаговый тест (6МШТ) играет ключевую роль в оценке функциональной переносимости нагрузки и прогноза при широком спектре хронических респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний. При острых бронхолегочных заболеваниях, в частности COVID-19, данные о возможностях использования 6МШТ практически отсутствуют.

**Цель.** Сопоставить результаты 6МШТ с клинико-лабораторными показателями пациентов, госпитализированных с COVID-19.

**Материалы и методы.** В проспективное нерандомизированное сравнительное исследование были последовательно включены 117 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19. Все пациенты при поступлении в стационар выполнили 6МШТ в соответствии с международными рекомендациями.

**Результаты.** В процессе 6МШТ пациенты прошли в среднем 390 м (340,0; 420,0). У 96,6% больных отмечалось выраженное ограничение физической активности. Десатурация зарегистрирована у 25 (21,4%) пациентов. При проведении корреляционного анализа установлено, что результат теста с физической нагрузкой (количество пройденных метров) связан с исходной и конечной  $SpO_2$ , наличием десатурации, выраженностью одышки по Боргу, возрастом пациентов, тяжестью течения COVID-19, лабораторными признаками активности воспалительного процесса при поступлении. Выявлены взаимосвязи между результатами 6МШТ (количество пройденных метров и % снижения  $SpO_2$ ) и длительностью госпитализации, максимальным объемом поражения легких по данным КТ, максимальной выраженностью лабораторных признаков воспаления (СРБ, ферритин), потребностью в кислородотерапии, объемом противовоспалительной терапии (дозы системных глюкокортикоидов, проведение пульс-терапии метилпреднизолоном).

**Заключение.** У пациентов с COVID-19 развивается снижение физической работоспособности, которое носит многофакторный характер. Среди них можно обсуждать дыхательную недостаточность, обусловленную поражением легочной ткани, мышечную слабость, поражение нервной системы (тревога, депрессия), а также системное воспаление, характеризующее тяжесть инфекции и связанного с ней иммунного ответа. Результаты 6МШТ могут иметь определенное прогностическое значение в отношении тяжести течения заболевания, выраженности системного воспаления, потребности в оксигенотерапии, проведении пульс-терапии глюкокортикоидами.

**Ключевые слова:** COVID-19, 6-минутный шаговый тест (6МШТ), одышка, десатурация,  $SpO_2$

**Для цитирования:** Канаева ТВ, Кароли НА. Шаговый 6-минутный тест у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Медицинский совет.* 2024;18(9):160–167. <https://doi.org/10.21518/ms2024-209>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## 6-minute walk test in patients hospitalized with COVID-19

**Tatyana V. Kanaeva** , <https://orcid.org/0000-0002-9451-9318>, [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com)

**Nina A. Karoli**, <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>, [nina.karoli.73@gmail.com](mailto:nina.karoli.73@gmail.com)

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

## Abstract

**Introduction.** The 6 Minute Walk Test (6MWT) plays a key role in assessing functional exercise tolerance and prognosis for a wide range of chronic respiratory and cardiovascular diseases. In acute bronchopulmonary diseases, in particular COVID-19, there is practically no data on the possibilities of using 6MWT.

**Aim.** To compare the results of a 6-minute walk test with clinical and laboratory parameters of patients hospitalized with new coronavirus infection.

**Materials and methods.** The prospective, non-randomized comparative study sequentially enrolled 117 patients hospitalized with a confirmed diagnosis of COVID-19. Upon admission to the hospital, all patients performed 6MWT in accordance with international recommendations.

**Results.** During the 6-minute trial, patients walked an average of 390 m (340.0; 420.0). In 96.6% of patients, there was a marked limitation of physical activity. Desaturation during the 6-minute test was registered in 25 (21.4%) patients. When conducting a correlation analysis, it was found that the result of the test with physical activity (the number of meters traveled) is associated with both initial and final  $SpO_2$ , the presence of desaturation and the severity of dyspnea according to Borg, with the age of patients, the severity of the course of new coronavirus infection, laboratory signs of the activity of the inflammatory process

upon admission. Relationships between the results of 6MWT (the number of meters covered and the % decrease in SpO<sub>2</sub>) and the duration of hospitalization, the maximum volume of lung damage according to CT data, the maximum severity of laboratory signs of inflammation (CRP, ferritin) during hospitalization, the need for oxygen therapy, the volume of anti-inflammatory therapy (doses of systemic glucocorticoids, pulse therapy with methylprednisolone). Patients with desaturation during exercise had a more severe course of the disease with a large amount of lung tissue damage, as well as higher laboratory indicators of the activity of the inflammatory process. It was also found that patients who desaturate during the exercise test more often required oxygen therapy during hospitalization, more often pulse therapy with methylprednisolone was performed.

**Conclusion.** Patients with COVID-19 develop a decrease in physical performance, which is multifactorial. These include respiratory failure due to lung tissue damage, muscle weakness, nervous system damage (anxiety, depression), and systemic inflammation, which characterizes the severity of the infection and the associated immune response. The results of 6MWT may have a certain prognostic value in terms of the severity of the course of the disease, the severity of systemic inflammation, the need for oxygen therapy, and pulse therapy with glucocorticoids.

**Keywords:** COVID-19, 6-minute walk test (6MWT), dyspnea, desaturation, SpO<sub>2</sub>

**For citation:** Kanaeva TV, Karoli NA. 6-minute walk test in patients hospitalized with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):160–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-209>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Снижение толерантности к физической нагрузке является важным симптомом большинства хронических заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Наиболее распространенным методом оценки переносимости физической нагрузки в клинической практике является 6-минутный шаговый тест (6МШТ), который считается достоверным и надежным показателем физической способности людей. Хорошо известно, что 6МШТ играет ключевую роль в оценке функциональной переносимости нагрузки, оценке прогноза, определении результатов клинических испытаний и оценке ответа на лечение при широком спектре хронических респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что 6МШТ сильнее коррелирует с показателями пиковой работоспособности и физической активности, чем с дыхательной функцией или качеством жизни [1]. При выполнении 6МШТ прогностическое значение имеет показатель дистанции, при этом расстояние менее 350 м свидетельствует о повышении риска летального исхода при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) [1–3]. Тест 6-минутной ходьбы исходно не предназначен для документирования десатурации кислорода во время нагрузки, но часто используется для этой цели. Диагностическое и прогностическое значение выявления десатурации O<sub>2</sub> при физической нагрузке до сих пор точно неизвестно. Десатурация во время 6МШТ дает информацию о тяжести и прогнозе у пациентов с ХОБЛ, ИЗЛ, ЛАГ и системной склеродермией с поражением легких [1]. Десатурация во время 6МШТ связана с более тяжелым заболеванием, более высоким уровнем одышки, меньшей мышечной силой, нарушением повседневной физической активности и десатурации во время повседневной активности при ряде хронических респираторных заболеваний [1]. Эти данные подтверждают клиническое значение количественной оценки десатурации во время 6МШТ.

При острых бронхолегочных заболеваниях, в частности пневмониях и новой коронавирусной инфекции

(НКИ), данные о возможностях использования функциональных нагрузочных тестов практически отсутствуют. Опубликовано не так много клинических исследований, в которых оценивались результаты 6МШТ у больных с перенесенной НКИ различных сроков давности [4–6]. Во «Временных методических рекомендациях по диагностике и лечению НКИ» указано, что при проведении диспансеризации пациентам, перенесшим НКИ с поражением легких, необходимо выполнить «измерение насыщения крови кислородом (сатурация) в покое и при нагрузке (возможно проведение теста с 6-минутной ходьбой с определением сатурации до и после теста)» [7]. Также 6МШТ используют для оценки эффективности реабилитационных программ у пациентов с перенесенной НКИ [8–11].

**Цель** – сопоставить результаты 6-минутного шагового теста с клинико-лабораторными показателями пациентов, госпитализированных с НКИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное поперечное нерандомизированное открытое сравнительное исследование последовательно были включены пациенты, госпитализированные в COVID-госпиталь с подтвержденным диагнозом НКИ.

*Критерии включения:*

- Госпитализированные пациенты с подтвержденным COVID-19.
- Поражение легких при поступлении 1–4-й степени.
- Согласие больного на участие в исследовании.
- Возраст 40–70 лет.
- Потребность в постоянной кислородотерапии на момент выполнения теста.

*Критерии исключения:*

- Наличие сопутствующих заболеваний: острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения за последние 3 мес. до госпитализации, сердечная недостаточность III и IV ФК по NYHA в анамнезе, заболевания периферических сосудов, других хронических заболеваний в фазе обострения, онкологической патологии.

- Заболевания бронхов и легких другой этиологии.
- Наличие заболеваний, ограничивающих возможность выполнения теста с физической нагрузкой (например, неврологическое заболевание или заболевание опорно-двигательного аппарата, вызывающее нарушение походки, выраженные когнитивные нарушения).

Всем пациентам при поступлении в стационар были выполнены компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), лабораторные анализы (общий анализ крови, Д-димер, СРБ, ферритин, ИЛ-6, ЛДГ). Затем пациенты (в первые 3 дня от поступления) выполняли 6МШТ в соответствии с международными рекомендациями [1]. Пациентам было предложено пройти как можно большее расстояние по 30-метровому коридору лечебного учреждения. Должное расстояние определяли по приведенным ниже формулам, которые учитывают возраст в годах, массу тела в килограммах, рост в сантиметрах, индекс массы тела (ИМТ). Значение 6МШТ для мужчин:  $6МШТ = 7,57 \times \text{рост} - 5,02 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{масса} - 309$ . Значение 6МШТ для женщин:  $6МШТ = 2,11 \times \text{рост} - 2,29 \times \text{масса} - 5,78 \times \text{возраст} + 667$  [1].

Для оценки выраженности одышки использовалась оригинальная шкала Борга (6–20) непосредственно перед и после каждого теста. Контроль  $SpO_2$  производился непрерывно на протяжении всего теста. С целью исключения погрешности измерения значений  $SpO_2$  до и после проведения тестов для оценки уровня сатурации использовался один и тот же пульсоксиметр. После выполнения теста рассчитывался показатель снижения сатурации ( $\Delta SpO_2$ ) – разница между значениями  $SpO_2$  до и после нагрузочного теста, а также наличие десатурации – снижение значения  $SpO_2$  более 4% или менее 90%.

Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000 г.) и отраженных в ГОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В скрининг было включено 147 пациентов, добровольное согласие на дальнейшее участие дали 117 пациентов. Основные клинические характеристики пациентов представлены в *табл. 1*, лабораторные – в *табл. 2*.

Как видно из представленных данных, среди госпитализированных было несколько больше женщин. Большинство пациентов были госпитализированы на 7–9-е сут. (7,0 [5,0; 10,0] сут.) от начала заболевания. Преобладали пациенты с тяжелым течением заболевания (устанавливалось на основании классификации COVID-19 по степени тяжести, предложенной во «Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ» [7]), хотя при поступлении объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК у половины больных был минимальным (КТ-1). Практически все пациенты в стационаре получали системные глюкокортикоиды (99,1%), 28,2% больных – биологическую терапию (тоцилизумаб, олокизумаб,

● **Таблица 1.** Основные клинические характеристики пациентов на момент госпитализации

● **Table 1.** The main clinical characteristics of patients at the time of hospitalization

Параметр	Пациенты (n = 117)
Возраст, лет	57,0 (46,0; 63,0)
Мужчины, n (%)	50 (42,7)
Женщины, n (%)	67 (57,3)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,1 (22,9; 29,4)
Длительность госпитализации, дни	10,0 (8,0; 14,0)
Длительность заболевания на момент госпитализации, дни	7,0 (5,0; 10,0)
Тяжесть течения COVID-19	
• Средне-тяжелое, n (%)	35 (29,9)
• Тяжелое, n (%)	82 (70,1)
Стадия КТ на момент госпитализации	
• 1-я, n (%)	68 (58,1)
• 2-я, n (%)	31 (26,5)
• 3-я, n (%)	16 (13,6)
• 4-я, n (%)	2 (1,8)
$SpO_2$ , %	96,0 (94,0; 97,0)
ЧСС, в мин	85,0 (75,0; 95,5)
ЧДД, в мин	17,0 (16,0; 20,0)
Оксигенотерапия, n (%)	45 (38,5)

Примечание. КТ – компьютерная томография, РФ – рентгенография, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений.

● **Таблица 2.** Основные лабораторные показатели пациентов на момент госпитализации

● **Table 2.** The main laboratory indicators of patients at the time of hospitalization

Параметр	Пациенты (n = 117)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,9 (4,8; 9,0)
Лимфоциты, %	19 (13,0; 27,0)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	199 (151,0; 262,0)
СРБ, мг/л	43 (17; 98)
Ферритин, нг/мл	287 (150,0; 608,0)
Интерлейкин-6, пг/мл	4,1 (0,6; 28,6)
ЛДГ, Ед/л	175 (170,0; 190,0)
Д-димер, мкг/мл	0,6 (0,4; 1,0)
Витамин Д, нг/мл	35 (31,0; 38,0)

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

левилимаб). У 45 (38,5%) пациентов в лечении использовались высокие дозы метилпреднизолона внутривенно (пульс-терапия по 500 мг 3–5 раз).

#### Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программы Statistica 8 (StatSoft Inc., США). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась

- **Таблица 3.** Данные 6МШТ
- **Table 3.** Data 6MWT

Параметр	6МШТ (n = 117)
SpO <sub>2</sub> исходно, %	96 (95,0; 98,0)
SpO <sub>2</sub> в конце теста, %	94 (91,0; 96,0)
Δ SpO <sub>2</sub> , %	2 (1,5; 4,0)
Одышка по шкале Борга исходно, баллы	8 (6,0; 12,0)
Одышка по шкале Борга в конце теста, баллы	9 (6,0; 15,0)
Δ одышки по шкале Борга, баллы	1 (0; 2,0)
Количество больных с десатурацией, n (%)	25 (21,4)
Расстояние, м	390 (340,0; 420,0)
Расстояние, % от должного	61,54 ± 10,44

с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для непрерывных показателей использовались среднее (M) и стандартное квадратичное (SD) отклонение. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). Различия между группами анализировали непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для определения корреляционных взаимосвязей между показателями использовали расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Статистически значимыми признавались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении 6МШТ были получены результаты, представленные в *табл. 3*.

В процессе 6-минутной пробы пациенты прошли в среднем 390 м (340,0; 420,0). В связи с нарастанием выраженности одышки до 20 баллов по шкале Борга и невозможностью дальнейшего продолжения теста проведение 6МШТ было оставлено в 7 случаях. Лишь 4 пациента прошли расстояние более 80% от должного, у остальных больных (96,6%) отмечалось выраженное ограничение физической активности (у 18 человек пройденное расстояние было менее 50% от должного, а у 33 больных (28,2%) дистанция составила менее 350 м). Десатурация при проведении 6-минутного теста зарегистрирована у 25 (21,4%) пациентов.

При проведении корреляционного анализа установлено, что результат теста с физической нагрузкой (количество пройденных метров) связан как с исходной, так и конечной SpO<sub>2</sub>, наличием десатурации и выраженностью одышки по Боргу (*табл. 4*).

Также установлено, что результаты 6МШТ (количество пройденных метров и % снижения SpO<sub>2</sub>) связаны с возрастом пациентов, тяжестью течения НКИ, исходным объемом поражения легких по данным КТ, лабораторными признаками активности воспалительного процесса при поступлении (*табл. 5*). Обращает на себя внимание наличие взаимосвязи результатов 6МШТ и такого симптома у пациента, как слабость. Также можно предполагать прогностическую

- **Таблица 4.** Корреляционные взаимосвязи между параметрами 6МШТ
- **Table 4.** Correlation relationships between the parameters of 6MWT

Параметр	6МШТ, м
SpO <sub>2</sub> исходно, %	0,48, $p < 0,001$
SpO <sub>2</sub> в конце теста, %	0,71, $p < 0,001$
Δ SpO <sub>2</sub> , %	-0,79, $p < 0,001$
Одышка по шкале Борга исходно, баллы	-0,84, $p < 0,001$
Одышка по шкале Борга в конце теста, баллы	-0,80, $p < 0,001$
Δ одышки по шкале Борга, баллы	-0,53, $p < 0,001$
Наличие десатурации	-0,62, $p < 0,001$

- **Таблица 5.** Корреляционные взаимосвязи между результатами 6МШТ (пройденные метры и % снижения SpO<sub>2</sub>) и клинико-лабораторными показателями
- **Table 5.** Correlations between the results of 6M PCs (meters passed and % reduction of SpO<sub>2</sub>) and clinical and laboratory indicators

Параметр	6МШТ, м	ΔSpO <sub>2</sub> , %
Возраст, годы	-0,45, $p < 0,001$	0,35, $p < 0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,33, $p < 0,001$	0,29, $p < 0,01$
Длительность госпитализации, дни	-0,62, $p < 0,001$	0,62, $p < 0,001$
Длительность лихорадочного периода до госпитализации, дни	-0,46, $p < 0,001$	0,44, $p < 0,001$
Наличие одышки при поступлении, усл. ед.	-0,67, $p < 0,001$	0,72, $p < 0,001$
Наличие слабости при поступлении, усл. ед.	-0,63, $p < 0,001$	0,61, $p < 0,001$
Частота дыханий при поступлении, в мин	-0,70, $p < 0,001$	0,76, $p < 0,001$
Стадия КТ, при поступлении	-0,54, $p < 0,001$	0,66, $p < 0,001$
Максимальная КТ стадия в динамике	-0,70, $p < 0,001$	0,78, $p < 0,001$
Тяжесть НКИ, усл. ед.	-0,67, $p < 0,001$	0,71, $p < 0,001$
СОЭ при поступлении, мм/ч	-0,44, $p < 0,001$	0,31, $p < 0,001$
Потребность в оксигенотерапии, усл. ед.	-0,59, $p < 0,001$	0,71, $p < 0,001$
СРБ при поступлении, мг/л	-0,53, $p < 0,001$	0,56, $p < 0,001$
Максимальный СРБ в динамике, мг/л	-0,60, $p < 0,001$	0,60, $p < 0,001$
Ферритин при поступлении, нг/мл	-0,39, $p < 0,001$	0,38, $p < 0,001$
Максимальный ферритин в динамике, нг/мл	-0,46, $p < 0,001$	0,46, $p < 0,001$
Д-димер при поступлении, мкг/мл	-0,42, $p < 0,001$	0,39, $p < 0,001$
Интерлейкин-6 при поступлении, пг/мл	-0,57, $p < 0,001$	0,49, $p < 0,001$
ЛДГ при поступлении, Ед/л	-0,65, $p < 0,001$	0,67, $p < 0,001$
КФК при поступлении, Ед/л	-0,64, $p < 0,001$	0,55, $p < 0,001$
Опросник HADS (тревога), баллы	-0,68, $p < 0,001$	0,68, $p < 0,001$
Опросник HADS (депрессия), баллы	-0,57, $p < 0,001$	0,59, $p < 0,001$
Суммарная доза системных ГК, мг	-0,64, $p < 0,001$	0,61, $p < 0,001$
Проведение пульс-терапии ГК, усл. ед.	-0,40, $p < 0,001$	0,37, $p < 0,001$

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела, КТ – компьютерная томография, НКИ – новая коронавирусная инфекция, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, ГК – глюкокортикоиды.

роль 6МШТ, о чем свидетельствуют взаимосвязи между его результатами (количество пройденных метров и % снижения  $SpO_2$ ) и длительностью госпитализации, максимальным объемом поражения легких по данным КТ, максимальной выраженностью лабораторных признаков воспаления (СРБ, ферритин) в процессе госпитализации, потребностью в кислородотерапии. Интерес представляют также выявленные взаимосвязи между результатами 6МШТ (пройденное расстояние,  $\Delta SpO_2$ ) и объемом противовоспалительной терапии (дозы системных глюкокортикоидов, проведение пульс-терапии метилпреднизолоном).

Одышка, слабость, потребность в оксигенотерапии, проведение пульс-терапии оценивались по наличию (0 баллов – нет, 1 – есть). Тяжесть НКИ: 1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая.

Когда обсуждают результаты теста с физической нагрузкой, чаще обращаются к количеству пройденных метров (6МШТ). Однако, как показывают приведенные выше данные, снижение  $\Delta SpO_2$  в процессе теста также обладает определенной диагностической и, возможно, прогностической значимостью.

Пациенты были разделены на 2 группы – группа 1 с десатурацией ( $n = 25$ ) и группа 2 без десатурации ( $n = 92$ ) (табл. 6, 7). Пациенты 1-й группы исходно проходили меньшее расстояние, чем лица без десатурации; у них была более выражена одышка и были ниже значения  $SpO_2$  исходно и в конце теста. Также, как видно из приведенных данных, пациенты с десатурацией при физической нагрузке имели более тяжелое течение заболевания с большим объемом поражения легочной ткани, а также более высокие лабораторные показатели активности воспалительного процесса. Обращают на себя внимание более высокие баллы по шкалам тревоги и депрессии HADS у лиц с десатурацией, что, возможно, также отражает тяжесть НКИ с ее возможным влиянием на центральную нервную систему. Также установлено, что пациентам, десатурирующим при проведении теста с нагрузкой, чаще в процессе госпитализации потребовалась оксигенотерапия ( $r_s = 0,66$ ,  $p < 0,001$ ), чаще проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном. Не выявлено взаимосвязей развития десатурации с возрастом, полом, ИМТ пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональная переносимость физических нагрузок является важным показателем для оценки и мониторинга пациентов с сердечно-легочными заболеваниями. Для измерения способности к физической нагрузке используются различные методы, в том числе тест 6-минутной ходьбы, подъем по лестнице, тест челночной ходьбы и кардиопульмональный нагрузочный тест. 6МШТ широко используется в клинических условиях из-за его хорошей переносимости пациентами, простоты применения и выполнения без необходимости специального оборудования, хорошей корреляцией с исходами [12]. Он предоставляет информацию о функциональных возможностях, ответе на терапию и прогнозе по всему диапазону хронических сердечно-легочных заболеваний. 6МШТ характеризуется

● **Таблица 6.** Данные 6МШТ у пациентов с наличием / отсутствием десатурации

● **Table 6.** Data of 6MWT in patients with presence / absence of desaturation

Параметр	Группа 1 ( $n = 25$ )	Группа 2 ( $n = 92$ )
$SpO_2$ исходно, %	94,52 ± 1,85	96,73 ± 1,38*
$SpO_2$ в конце теста, %	87,88 ± 2,98	94,68 ± 1,94*
Одышка по шкале Борга исходно, баллы	15,0 (13,0; 16,0)	7,0 (6,0; 9,0)*
Одышка по шкале Борга в конце теста, баллы	16,0 (16,0; 20,0)	7,5 (6,0; 11,0)*
$\Delta$ одышки по шкале Борга, баллы	2 (1,0; 3,0)	0 (0; 2,0)*
Расстояние, м	290,0 (250,0; 340,0)	407,5 (380,0; 423,8)*
Расстояние, % от должного	52,29 ± 11,03	64,05 ± 8,78*

Примечание. \* $p < 0,001$ .

тремя основными измерениями: 6-минутная дистанция ходьбы, десатурация кислорода, вызванная физической нагрузкой и самоощущение одышки по шкале Борга. Кроме того, у пациентов, у которых развилась десатурация кислорода во время 6МШТ, более высокая смертность, чем у больных, у которых этого не произошло (67 против 38%,  $p < 0,001$ ) [12]. 6МШТ оценивает глобальные и интегрированные реакции систем, участвующих в упражнениях, в том числе элементы сердечно-легочной выносливости, что в основном связано с нейрососудистой пластичностью, нейрогенезом и повышенной регуляцией нейротрофинов, которые способствуют лучшему здоровью мозга. В то же время намного меньше имеется сведений об информативности таких тестов при острых процессах.

Тяжесть состояния пациентов с НКИ оценивается преимущественно по выраженности воспалительного симптома (проявления цитокинового шторма), наличию и объему поражения легочной ткани, а также по наличию дыхательной недостаточности. При этом, конечно, основное внимание привлекают пациенты с признаками гипоксемии. В то же время состояние больных, не имеющих гипоксемии исходно, может ухудшиться в процессе наблюдения. Кроме того, было показано, что даже при минимальной симптоматике люди могут иметь значимые нарушения после выздоровления от острого COVID-19, и это подчеркивает важность превентивных стратегий для смягчения последствий распространения НКИ [13]. Для выявления «скрытой» гипоксемии можно использовать тесты с физической нагрузкой. В настоящее время 6МШТ включен в перечень рекомендуемых исследований пациентов с перенесенной НКИ. Снижение физической активности было описано в разные периоды после перенесенной инфекции COVID-19. Так, в исследовании E.V. Mancuso et al. в 2021 г. десатурация при 6МШТ выявлялась у 32,3% пациентов с НКИ через 45 дней после выписки из стационара. Дистанция 6МШТ составила 437,1 ± 111,7 м (83,8 ± 20,1% от должного). В это исследование, в отличие от нашего, включались все больные, госпитализированные в стационар, включая ОПИТ [14]. В группе

● **Таблица 7.** Клинико-лабораторные характеристики у пациентов с наличием / отсутствием десатурации в процессе 6МШТ  
 ● **Table 7.** Clinical and laboratory characteristics in patients with the presence / absence of desaturation in the process of 6MWT

Параметр	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 92)
Длительность госпитализации, дни	15 (13,0; 20,5)	9 (8,0; 12,0)***
Длительность лихорадочного периода до госпитализации, дни	8 (7,0; 9,5)	7 (5,0; 8,5)**
Наличие одышки, n (%)	25 (100)	32 (34,8)***
Наличие сердцебиения, n (%)	14 (56)	25 (27,2)**
Наличие слабости, n (%)	25 (100)	52 (56,5)***
ЧДД, в мин	21 (20,0; 22,0)	16 (16,0; 18,0)***
ЧСС, в мин	95 (82,5; 102,0)	83 (74,0; 95,0)*
SpO <sub>2</sub> при поступлении, %	92 (88,0; 93,0)	96,0 (97,0; 97,75)***
Минимальная SpO <sub>2</sub> в стационаре, %	90 (87,0; 92,0)	96,0 (95,0; 97,75)***
КТ стадия при поступлении	3 (2,0; 3,0)	1 (1,0; 2,0)***
Максимальная КТ стадия в динамике	3 (3,0; 4,0)	1 (1,0; 2,0)***
Тяжесть НКИ, n (%):		
• среднетяжелая	2 (8)	80 (87,0)***
• тяжелая	23 (92)	12 (13,0)***
Потребность в оксигенотерапии, n (%)	25 (100)	20 (21,7)***
СОЭ при поступлении, мм/ч	32,8 ± 9,53	25,75 ± 10,75**
СРБ при поступлении, мг/л	98,0 (63,8; 143,0)	29,0 (13,0; 69,75)***
Максимальный СРБ в динамике, мг/л	110,0 (69,3; 144,0)	31,6 (16,25; 82,25)***
ЛДГ при поступлении, ед/л	195,0 (185,0; 207,5)	170,0 (170,0; 180,0)***
КФК при поступлении, ед/л	71,0 (62,5; 80,5)	60,0 (56,0; 66,0)***
Ферритин при поступлении, нг/мл	433,0 (274,0; 816,5)	250,0 (140,0; 583,8)*
Максимальный ферритин в динамике, нг/мл	613,0 (353,0; 918,5)	332,0 (179,3; 644,0)**
Д-димер при поступлении, мкг/мл	0,76 (0,48; 1,83)	0,54 (0,3; 0,9)**
ИЛ-6 при поступлении, пг/мл	46,3 (13,95; 74,65)	1,85 (0,33; 15,70)***
Опросник HADS (тревога), баллы	6,0 (4,5; 7,5)	3,0 (2,25; 4,0)***
Опросник HADS (депрессия), баллы	6,0 (5,0; 9,0)	4,0 (2,0; 4,75)***
Суммарная доза системных ГК, мг	2520 (1785; 2705)	760 (626,5; 1960,0)***
Проведение пульс-терапии ГК, n (%)	18 (72)	27 (29,3)***
Терапия биологическими агентами, n (%)	11 (44)	22 (23,9)*

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, КТ – компьютерная томография, НКИ – новая коронавирусная инфекция, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ГК – глюкокортикоиды, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001.

было 225 пациентов, выполнивших 6МШТ через 2 мес. от начала заболевания: больные со среднетяжелым или тяжелым заболеванием прошли более короткую дистанцию по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания [4]. Среди 186 пациентов, которым 6МШТ был проведен через 30–90 дней после появления симптомов COVID-19, лица с персистирующей одышкой прошли меньшее расстояние (в % от должного) и имели более выраженную десатурацию, чем те, у которых не было одышки [15]. Аналогичные данные были получены и в других работах [16–19]. Таким образом, как и в нашем исследовании, в этих работах было показано, что результат 6МШТ независимо ассоциирован

с выраженностью одышки, гипоксемией и тяжестью течения COVID-19. Авторы этих и других работ предполагают, что одышка у больных с НКИ (в том числе и в постковидный период) может иметь различные патогенетические механизмы, посредством которых они влияют на функциональную способность пациентов [4, 13, 15, 18].

Косвенное подтверждение того, что результаты тестов с физической нагрузкой определяются не только поражением легких и выраженностью дыхательной недостаточности (и являются ее отражением), мы получили и в нашей работе. Об этом могут свидетельствовать выявленные взаимосвязи результатов тестов (пройденное расстояние,

развитие десатурации) с наличием такого клинического симптома, как слабость (усталость), а также с выраженностью тревоги и депрессии по опроснику HADS. Наши данные согласуются с работами других авторов, отмечавших взаимосвязь показателей 6МШТ с усталостью у больных с перенесенной НКИ [14, 15, 20], а также с ХОБЛ [1]. Уровень субъективной утомляемости был связан с функцией легких, силой скелетных мышц и качеством жизни у больных ХОБЛ [1]. А в работе D.V. Gunnarsson et al. 2023 г. выявлены взаимосвязи между результатами тестов с физической нагрузкой и когнитивными нарушениями у пациентов с перенесенной НКИ [17]. Интересно, что ассоциации между результатом 6МШТ и наличием депрессии были отмечены у больных ХОБЛ [21]. В то же время в исследовании A.W. Wong et al. 2021 г. не выявлено взаимосвязи между результатами 6МШТ и выраженностью усталости по шкале Borg [4].

Наша работа отличается тем, что данные 6МШТ собирались у пациентов в период госпитализации, в первые дни поступления в стационар. Имеется не так много работ, в которых 6МШТ проводился пациентам с НКИ на стационарном этапе. Так, в работе D. Eksombatchai et al. 2021 г. обследовались больные с разной тяжестью НКИ при выписке из стационара [22]. Пациенты в этой работе проходили значительно большее расстояние ( $529,9 \pm 57,4$  м), чем в нашем исследовании ( $390 [340,0; 420,0]$  м), кроме того, в отличие от нашей работы, авторами не выявлено взаимосвязи результатов теста с тяжестью НКИ. Еще в одном исследовании обследование проводилось в стационаре на момент установления диагноза [16]. Авторы отметили, что пациенты с более тяжелым поражением легких имеют худшие показатели 6МШТ (как пройденное расстояние, так и минимальный  $SpO_2$ ). В этой работе также отмечено, что минимальный  $SpO_2$  в 6МШТ является более чувствительным показателем, чем пройденное расстояние. В нашей работе не проводилось исследование функции внешнего дыхания в связи с опасностью инфицирования, однако по данным литературы, у госпитализированных пациентов с НКИ выявлены взаимосвязи между результатом 6МШТ (расстоянием) и диффузионной способностью легких (DLCO), форсированной жизненной емкостью легких [23], а также с десатурацией при 6МШТ и DLCO [18]. Интересно, что в нашей работе не получено взаимосвязи развития десатурации с возрастом пациентов, в отличие от исследований у пациентов с ХОБЛ [12].

Выявленные нами взаимосвязи с объемом поражения легочной ткани, маркерами системного воспаления (СРБ, ИЛ-6, ферритина) позволяют предполагать значимость используемых тестов с нагрузкой в объективизации состояния пациентов. А корреляционная связь именно

с максимальными концентрациями маркеров цитокинового шторма, потребностью в оксигенотерапии, максимальным объемом поражения легких в процессе госпитализации предполагает возможное использование результатов 6МШТ в качестве прогностических маркеров, например, прогрессирования поражения легких, перевода в отделение реанимации, летальности. Аналогичные взаимосвязи по результату 6МШТ и лабораторными признаками активности (СРБ, лейкоциты) были получены в работе V. Raman et al. в 2021 г. в группе 58 пациентов через 2–3 мес. после перенесенной острой НКИ [24]. В исследовании Durstenfeld et al. 2023 г. выявлена взаимосвязь между маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) на ранних этапах НКИ и снижением переносимости физических нагрузок по результатам кардиопульмонального теста спустя 17,6 мес. [25]. Интересно, что в исследовании L. Townsend et al. 2021 г., в отличие от нашей работы, не выявлено взаимосвязи между результатами 6МШТ (включая развитие десатурации) и клиническими характеристиками, специфичными для НКИ [20]. Это исследование проводилось в среднем через 75 дней после острой инфекции COVID-19.

Также интерес представляют и полученные нами данные о взаимосвязи результатов 6МШТ (пройденное расстояние, развитие десатурации) и лечебной тактики (потребность в оксигенотерапии, проведение пульс-терапии) в процессе госпитализации. Такие взаимосвязи описаны впервые. С одной стороны, проводимая терапия – это отражение тяжести заболевания (о наличии взаимосвязей с тяжестью НКИ мы писали выше), с другой – это дополнительные данные о прогностической роли 6МШТ у пациентов с НКИ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши результаты и данные литературы свидетельствуют, что у пациентов с НКИ развивается снижение физической работоспособности, которое носит, скорее всего, многофакторный характер. Среди них можно обсуждать дыхательную недостаточность, обусловленную поражением легочной ткани, мышечную слабость, изменение кардиореспираторной функции, поражение нервной системы (тревога, депрессия), а также системное воспаление, характеризующее тяжесть инфекции и связанный с ней иммунный ответ [17]. Результаты 6МШТ могут иметь определенное прогностическое значение в отношении тяжести течения заболевания, выраженности системного воспаления, потребности в оксигенотерапии, проведении пульс-терапии системными глюкокортикоидами. 

Поступила / Received 17.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2024

Принята в печать / Accepted 28.03.2024

## Список литературы / References

1. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/ American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447–1478. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150414>.
2. Brown AW, Nathan SD. The Value and Application of the 6-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(1):3–10. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201703-244fr>.
3. Чикина СЮ, Атаман КС, Трушенко НВ, Авдеев СН. Сравнение информативности 6-минутного шагового теста и теста «Сесть и встать» у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2022;32(2):208–215. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-208-215>. Chikina SYu, Ataman KS, Trushenko NV, Avdeev SN. A comparison of informative between 6-minute walking test and sit-to-stand test in patients with fibrosing interstitial lung diseases. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):208–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-208-215>.

4. Wong AW, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Vazquez-Lopez S, Milne KM, Ryerson CJ et al. Predictors of reduced 6-minute walk distance after COVID-19: a cohort study in Mexico. *Pulmonology*. 2021;27(6):563–565. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.004>.
5. Liu M, Chen J, Fan W, Mu J, Zhang J, Wang L et al. Effects of modified sit-to-stand training on balance control in hemiplegic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016;30(7):627–636. <https://doi.org/10.1177/0269215515600505>.
6. O'Mahoney LL, Routen S, Ekezie W, Welford A, Zhang A et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101762. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>.
7. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). М.; 2022. 249 с. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/060/193/original/BMP\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf).
8. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101166. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>.
9. Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang J et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial. *Thorax*. 2022;77(7):697–706. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217382>.
10. Ahmed I, Mustafaoglu R, Yeldan I, Yasaci Z, Erhan B. Effect of Pulmonary Rehabilitation Approaches on Dyspnea, Exercise Capacity, Fatigue, Lung Functions, and Quality of Life in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103(10):2051–2062. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.06.007>.
11. Gonzalez-Gerez JJ, Saavedra-Hernandez M, Anarte-Lazo E, Bernal-Utrera C, Perez-Ale M, Rodriguez-Blanco C. Short-Term Effects of a Respiratory Telerehabilitation Program in Confined COVID-19 Patients in the Acute Phase: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7511. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147511>.
12. Gupta R, Ruppel GL, Espiritu JRD. Exercise-Induced Oxygen Desaturation during the 6-Minute Walk Test. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1):8. <https://doi.org/10.3390/medsci8010008>.
13. Dotan Y, Weiner E, Zucker-Toledano M, Solomonov A, Fuchs E, Dawood H et al. Functional Capacity in Patients Who Recovered from Mild COVID-19 with Exertional Dyspnea. *J Pers Med*. 2022;12(6):874. <https://doi.org/10.3390/jpm12060874>.
14. Mancuso EV, Marinho CC, Machado-Coelho GLL, Batista AP, Oliveira JF, Andrade BH et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210162. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210162>.
15. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;288:103644. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103644>.
16. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, Cosma P, Fugagnoli A, Rossi G et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J*. 2021;58(3):2004015. <https://doi.org/10.1183/13993003.2004015-2020>.
17. Gunnarsson DV, Miskowiak KW, Pedersen JK, Hansen H, Podlekareva D, Johnsen S, Dall CH. Physical Function and Association with Cognitive Function in Patients in a Post-COVID-19 Clinic-A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(10):5866. <https://doi.org/10.3390/ijerph20105866>.
18. Ora J, Zerillo B, De Marco P, Manzetti GM, De Guido I, Calzetta L, Rogliani P. Effects of SARS-CoV-2 Infection on Pulmonary Function Tests and Exercise Tolerance. *J Clin Med*. 2022;11(17):4936. <https://doi.org/10.3390/jcm11174936>.
19. Ogun H, Gül M, Akkoyunlu Y, Hayat E, Gökbulut N, Sümbül B et al. One-year follow-up evaluation of radiological and respiratory findings and functional capacity in COVID-19 survivors without comorbidities. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(22):e33960. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033960>.
20. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997–1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.
21. Al-Shair K, Kolsum U, Singh D, Vestbo J. The Effect of Fatigue and Fatigue Intensity on Exercise Tolerance in Moderate COPD. *Lung*. 2016;194(6):889–895. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9931-y>.
22. Eksombatchai D, Wongsinin T, Phongnarudech T, Thammavaranuport K, Amornputtisathaporn N, Sungkanuparph S. Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0257040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257040>.
23. Ora J, Rogliani P, Ferron F, Vignuoli M, Valentino L, Pontoni G et al. Effects of SARS-CoV-2 on Pulmonary Function and Muscle Strength Testing in Military Subjects According to the Period of Infection: Cross-Sectional Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(10):1679. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101679>.
24. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*. 2021;31:100683. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>.
25. Durstenfeld MS, Peluso MJ, Kaveti P, Hill C, Li D, Sander E et al. Reduced exercise capacity, chronotropic incompetence, and early systemic inflammation in cardiopulmonary phenotype Long COVID. Preprint. *medRxiv*. 2023;2022.05.17.22275235. <https://doi.org/10.1101/2022.05.17.22275235>.

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Т.В. Канаева, Н.А. Кароли

Написание текста – Т.В. Канаева, Н.А. Кароли

Сбор и обработка материала – Т.В. Канаева, Н.А. Кароли

Редактирование – Н.А. Кароли

### Contribution of authors:

Study concept and design – Tatyana V. Kanaeva, Nina A. Karoli

Text development – Tatyana V. Kanaeva, Nina A. Karoli

Collection and processing of material – Tatyana V. Kanaeva, Nina A. Karoli

Editing – Nina A. Karoli

### Информация об авторах:

**Канаева Татьяна Владимировна**, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com)

**Кароли Нина Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; [nina.karoli.73@gmail.com](mailto:nina.karoli.73@gmail.com)

### Information about the authors:

**Tatyana V. Kanaeva**, Assistant of Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com)

**Nina A. Karoli**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; [nina.karoli.73@gmail.com](mailto:nina.karoli.73@gmail.com)

# Заболееваемость COVID-19 у пациентов с разной степенью тяжести полипозного риносинусита

**Е.В. Любимова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9167-2053>, [elenalyubimova.doc@gmail.com](mailto:elenalyubimova.doc@gmail.com)

**Е.Л. Савлевич**<sup>2,3,✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>, [savllena@gmail.com](mailto:savllena@gmail.com)

**А.В. Зурочка**<sup>1,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>, [av\\_zurochka@mail.ru](mailto:av_zurochka@mail.ru)

**Е.С. Митрофанова**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3379-8699>, [esmitrofanova@gmail.com](mailto:esmitrofanova@gmail.com)

**О.М. Курбачева**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>, [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com)

<sup>1</sup> Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

<sup>3</sup> Клиническая больница Управления делами Президента РФ; 107143, Россия, Москва, Открытое шоссе, квартал 40

<sup>4</sup> Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет); 454080, Россия, Челябинск, проспект Ленина, д. 76

<sup>5</sup> Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

<sup>6</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Резюме

**Введение.** В основе патогенеза полипозного риносинусита (ПРС) лежит измененный локальный иммунный ответ, который может изменяться при заражении SARS-CoV-2.

**Цель.** Изучить заболеваемость COVID-19 у пациентов с разной степенью медикаментозного контроля ПРС.

**Материалы и методы.** 99 пациентов с двухсторонним ПРС (48 мужчин, 51 женщина,  $58,37 \pm 14,43$  лет) за 5-летний период были разделены на 3 группы по степени тяжести ПРС [17]: 1-я группа – 34 человека, легкое течение ПРС, получали лечение по I-II ступени лечебного алгоритма за весь период 5-летнего наблюдения; 2-я группа ( $n = 32$ ) – ПРС средней степени тяжести, терапия ПРС соответствовала II-III ступени алгоритма; 3-я группа – 33 пациента, тяжелое течение ПРС, в течение 5 лет проводилось один или несколько курсов IV ступени. Фиксировались все подтвержденные эпизоды COVID-19, его течение и данные о вакцинации против COVID-19.

**Результаты.** COVID-19 перенесли 63 человека ( $63,64\%$ ,  $62,5 \pm 13,1$  лет), из них  $62,5\%$  вакцинированных. В легкой степени COVID-19 был в  $84,1\%$  ( $54,70 \pm 13,83$  лет), среднетяжелое течение – в  $12,7\%$  ( $63,1 \pm 15,38$  лет), тяжелое – в  $3,2\%$  случаев (40 лет). Не заразились коронавирусом  $36,36\%$  человек ( $62,5 \pm 13,1$  лет). В 1-й группе ПРС легкое течение COVID-19 было в  $35,29\%$ , средняя степень тяжести – в  $5,88\%$ . Во 2-й группе у всех переболевших COVID-19 ( $87,5\%$ ) наблюдалось легкое течение. В 3-й группе у  $39,39\%$  человек была легкая степень, у  $18,18\%$  – средняя степень тяжести COVID-19, тяжелое течение наблюдалось у 2 человек из этой группы.

**Выводы.** В большинстве случаев COVID-19 у пациентов ПРС протекал в легкой степени, в  $84,1\%$  пациенты находились на амбулаторном лечении. Из-за жалоб на гипосмию, вызывающую подозрение на заражение коронавирусом, отмечалось частое проведение исследования мазков на РНК SARS-CoV-2 у пациентов с ПРС.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, коронавирусная инфекция (COVID-19), степень медикаментозного контроля, вакцинация, интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС), гипосмия, алгоритм лечения

**Для цитирования:** Любимова ЕВ, Савлевич ЕЛ, Зурочка АВ, Митрофанова ЕС, Курбачева ОМ. Заболеваемость COVID-19 у пациентов с разной степенью тяжести полипозного риносинусита. *Медицинский совет.* 2024;18(9):168–176. <https://doi.org/10.21518/ms2024-094>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Incidence of coronavirus disease (COVID-19) in patients with different degrees of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

**Elena V. Lyubimova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9167-2053>, [elenalyubimova.doc@gmail.com](mailto:elenalyubimova.doc@gmail.com)

**Elena L. Savlevich**<sup>2,3,✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>, [savllena@gmail.com](mailto:savllena@gmail.com)

**Alexander V. Zurochka**<sup>1,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>, [av\\_zurochka@mail.ru](mailto:av_zurochka@mail.ru)

**Elizaveta S. Mitrofanova**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3379-8699>, [esmitrofanova@gmail.com](mailto:esmitrofanova@gmail.com)

**Oksana M. Kurbacheva**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>, [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com)

<sup>1</sup> Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomaiskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

<sup>3</sup> Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs; 40, Otkrytoye Shosse, Moscow, 107143, Russia

<sup>4</sup> South Ural State University (National Research University); 76, Lenin Ave., 454080, Chelyabinsk, Russia

<sup>5</sup> Academy of Postgraduate Education for Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

<sup>6</sup> National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

## Abstract

**Introduction.** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) pathogenesis is based on inadequate local immune response, additional SARS-CoV-2 infection can alter CRSwNP pathological process.

**Aim.** To effect of COVID-19 on CRSwNP course in patients with different drug control degree.

**Materials and methods.** 99 patients with bilateral CRSwNP (48 men, 51 women,  $58.37 \pm 14.43$  years), were divided into 3 groups based on CRSwNP medical control degree for 5 years [17]. Group 1 ( $n = 34$ ) – patients with mild CRSwNP received treatment according to treatment algorithm stages I and II. Group 2 ( $n = 32$ ) – moderate severity CRSwNP, therapy corresponded to algorithm stage II or III. Group 3 ( $n = 33$ ) – patients with severe CRSwNP received stage IV treatment 1 or more times. All data about vaccination against coronavirus infection and confirmed COVID-19 episodes with an analysis of its severity were recorded,

**Results.** 63 people had COVID-19 (63.64%,  $62.5 \pm 13.1$  years), of which 62.5% people were vaccinated before infection. COVID-19 was mild in 84.1% ( $54.70 \pm 13.83$  years), moderate COVID-19 – in 12.7% ( $63.1 \pm 15.38$  years), and severe – in 3.2% (age – 40 years). 36% people ( $62.5 \pm 13.1$  years) did not infected with coronavirus. In group 1 mild COVID-19 was observed in 35.29%, moderate severity – in 5.88%. In group 2 all patients who had COVID-19 (87.5%) had mild course. In group 3 39.39% patients had mild COVID-19, 18.18% had moderate COVID-19. Severe COVID-19 was observed in 2 people from this group.

**Conclusions.** COVID-19 was mild in most cases in CRSwNP patients. In 84.1% patients were treated as outpatients. CRSwNP patients had frequent swabs to detect SARS-CoV-2 RNA due to complaints of hyposmia and raised coronavirus infection suspicion.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), coronavirus disease (COVID-19), medical control level, vaccination, intranasal glucocorticosteroids, hyposmia, treatment algorithm

**For citation:** Lyubimova EV, Savlevich EL, Zurochka AV, Mitrofanova EL, Kurbacheva OM. Incidence of coronavirus disease (COVID-19) in patients with different degrees of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):168–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-094>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 3,5 лет мы были свидетелями пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, связанной с распространением вируса SARS-CoV-2. Первые случаи подтвержденного заболевания в России зарегистрированы в Тюмени и Чите 31 января 2020 г., затем вирус распространился по всей территории нашей страны, а официальное количество лиц, перенесших эту инфекцию, превысило 23 млн человек [1]. Это создало целое поле научной работы для специалистов всех сфер здравоохранения и врачей разных специальностей. В настоящий момент определено, что в общей структуре заболевших преобладает взрослое население, на долю детей в возрасте от 0 до 17 лет приходилось всего 10% случаев в 2020 г. и 18% в 2022 г. [2], заболеваемость зависит от плотности населения, качества жизни, экономической эффективности хозяйственной активности региона, количества часто выезжающих за пределы региона жителей и не зависит от характеристик рынка труда и количества медицинских работников на душу населения [3, 4]. Для практической врачебной деятельности важным является знание диагностических критериев заболевания, понимание объема обследования инфицированного больного и эффективных схем лечения при различной выраженности симптомов. Это невозможно без изучения роли иммунной

системы в возникновении, течении и исходе COVID-19. Несмотря на то что в мае 2023 г. глава Всемирной организации здравоохранения объявил, что COVID-19 больше не является мировой чрезвычайной угрозой в области охраны здоровья населения, на практике мы продолжаем наблюдать пациентов с постковидными изменениями [5–7], которые могут повлиять на течение хронической патологии, в т. ч. и со стороны лор-органов, в результате наслоения иммунных изменений.

Полипозный риносинусит (ПРС) является многофакторным хроническим персистирующим воспалительным заболеванием полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующимся клеточной инфильтрацией, ремоделированием слизистой оболочки с образованием полипов [8]. При ПРС есть понятия «обострение», означающее возрастание интенсивности клинических признаков непосредственно хронического риносинусита, и «рецидив», означающее активный рост полипов. Различий в количественном и качественном составе микробиоты полости носа в период обострения и ремиссии воспалительного процесса, за исключением высокой обсемененности *Staphylococcus aureus* у ряда пациентов, при ПРС не выявлено [9]. Одновременно отмечено, что обострение ПРС связано с избыточным ответом слизистой оболочки ОНП на триггерные факторы, в частности на респираторные вирусы, к числу которых относится SARS-CoV-2, которые

инициируют первичное повреждение эпителиоцитов, с последующим развитием противовирусной воспалительной реакции. Под действием респираторных вирусов усугубляется существующая при ПРС барьерная дисфункция [10], что способствует гиперсекреции слизи и вторичному воспалению слизистой оболочки ОНП [11], а рекрутирование эозинофилов в очаг инфекции индуцирует обострение и рецидив ПРС [12].

В отношении коронавируса при ПРС есть определенные нюансы. SARS-CoV-2 инфицирует слизистую оболочку верхних дыхательных путей через связь с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme, ACE-2) и праймирование белка S специфическими протеазами TMPRSS2 или FURIN, уровни которых у пациентов с COVID-19 в секреторных клетках увеличены в 3 раза, а количество ACE-2 реснитчатых клеток также выше по сравнению с контрольной группой, но не увеличивается после инфицирования. Далее эпителиоциты секретируют хемокины CXCL1, CXCL3, CXCL6, CCL15, CXCL16 и CXCL17, способствуя рекрутированию нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток, цитотоксических и регуляторных Т-клеток в зону заражения [13]. Поскольку на территории РФ в 81,69% случаев вне зависимости от региона проживания преобладает эозинофильный тип инфильтрации полипов полости носа [14], соответственно, количество рецептора ACE-2 значительно меньше по сравнению со здоровыми пациентами, что дает предположение, что у больных ПРС ниже шансы заразиться COVID-19. Также эти пациенты в основном находятся на базисной терапии интраназальными глюкокортикостероидами (инГКС), которые могут предотвращать проникновение вируса в эпителиоциты через ACE-2, ингибировать его репликацию и подавлять локальное высвобождение провоспалительных цитокинов [15]. Есть данные, что у пациентов, использующих инГКС, при COVID-19 отмечается на 22% меньшая вероятность госпитализации, на 23% реже нахождение в палатах интенсивной терапии и на 24% меньше вероятность смертельного исхода по сравнению с теми, кто не пользовался инГКС [16]. Также при ПРС с сопутствующей респираторной аллергией (РА) или бронхиальной астмой (БА) согласно III ступени лечебного алгоритма [17] одновременно с инГКС назначается монтелукаст, который помимо блокады CysLT1-рецепторов ингибирует белок Mrgo – ключевой фермент в репликации и транскрипции SARS-CoV-2 в клетках, тем самым оказывая противовирусное действие [18]. Поэтому до конца остается неясным течение у пациентов с ПРС COVID-19. С одной стороны, перечисленные особенности не способствуют инфицированию, с другой стороны, в слизистой оболочке полости носа этих пациентов всегда присутствует воспаление с гиперпродукцией слизи и повышенным уровнем экспрессии муцина MUC5AC [19], что может усугубиться прямым действием коронавируса. Выявлено, что при COVID-19 в эпителиоцитах слизистой оболочки полости носа и ОНП экспрессия интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 выше, чем при заражении вирусом гриппа [20], а синтез MUC5AC/5B увеличивается под действием спайкового белка SARS-CoV-2 [21].

Другой патогенетической особенностью ПРС является нарушение межклеточных контактов слизистой оболочки полости носа и ОНП и незрелость эпителиально-мезенхимального перехода [22]. Цитокины IL-4 и IL-13 снижают экспрессию белков плотных контактов эпителиальных клеток, дополнительно этому способствует Онкостатин М (OSM), секретируемый нейтрофилами, и ДНК-ловушки (DNA trap) эозинофилов [23]. Вирусиндуцированная гиперэкспрессия интерферона (IFN)  $\gamma$  у больных ПРС усиливает апоптоз эпителиальных клеток, что усугубляет повреждение барьерной функции слизистой оболочки и снижает противовирусную иммунную защиту [24]. Также при COVID-19 обнаружено повышение локальной продукции трансформирующего фактора роста (TGF, transforming growth factor)- $\beta$ 1 активированными инфекцией SARS-CoV-2 нейтрофилами и рекрутируемыми в результате клеточного апоптоза макрофагами [25]. Учитывая, что при ПРС наблюдается и без того высокий уровень всех трех изоформ TGF- $\beta$  [26], заражение SARS-CoV-2 может стимулировать процесс ремоделирования ткани с агрессивным ростом полипов [27]. Таким образом, точная роль ПРС в развитии COVID-19 до сих пор неизвестна.

**Цель** исследования – изучить влияние COVID-19 на течение ПРС у пациентов с разной степенью медикаментозного контроля этого заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу наблюдения вошли 99 пациентов ПРС, 48 мужчин, 51 женщина, средний возраст  $58,37 \pm 14,43$  лет, которые проходили лечение на базе хирургического отделения с дневным стационаром МОНИКИ в 2016–2023 гг. Критерии включения: наличие полипов в обеих половинах полости носа не менее 2-й степени с каждой стороны по шкале Lund-Kennedy, верифицированных по данным патоморфологического исследования и компьютерной томографии ОНП. Пациенты с односторонним полипозным процессом, сопутствующими аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, генетической патологией, а также с первой степенью распространенности полипов по данным эндоскопического осмотра полости носа в исследование не включались. Всем больным вне периода обострения ПРС выполнена эндоскопическая полипотомия полости носа, затем пациенты проходили лечение по схемам ступенчатой терапии ПРС с ее коррекцией 1 раз в 3 мес. [17]. При сопутствующей БА и РА одновременно контроль и лечение этих заболеваний проводились врачом аллергологом-иммунологом в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Через 5 лет наблюдения на основании степени медикаментозного контроля ПРС пациенты были распределены на три группы по 32–34 человека в каждой из них: 1-я группа – больные с легким течением ПРС, 34 человека (19 мужчин и 15 женщин), возраст  $62,9 \pm 13,66$  лет. Эти пациенты в основном получали лечение по I и II ступени лечебного алгоритма за весь период нашего наблюдения. 2-я группа – ПРС средней степени тяжести, 32 человека (17 мужчин и 15 женщин),

возраст  $55,6 \pm 15,71$  лет. Терапия ПРС соответствовала II или III ступени алгоритма. 3-я группа – пациенты с тяжелым течением ПРС, 33 человека (12 мужчин, 21 женщина), возраст  $56,3 \pm 13,6$  лет, которым в течение 5 лет проводился один или несколько курсов лечения по IV ступени лечебного алгоритма. За этот 5-летний период в группе фиксировались все эпизоды заболевания COVID-19, подтвержденные методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазке из ротоглотки и полости носа. У переболевших COVID-19 63 человек были изучены выписки из амбулаторных и стационарных карт с определением степени тяжести течения COVID-19.

Статистические расчеты выполнены при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0. При определении средних единиц использовали методы параметрической статистики, показатели указывали в виде среднего значения и стандартного отклонения (в скобках) ( $\pm$ ). При сравнении 2 групп между собой использовался критерий Стьюдента, значения  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые.

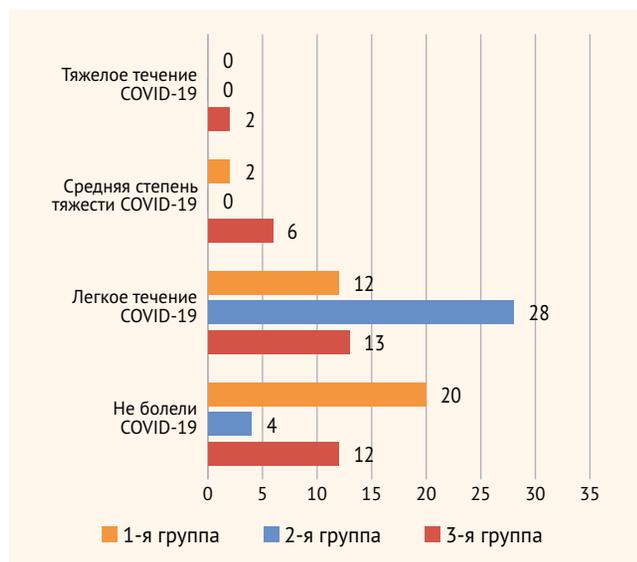
## РЕЗУЛЬТАТЫ

В наблюдаемой нами общей когорте пациентов COVID-19 не болели 36 человек (36,36% человек), средний возраст  $62,5 \pm 13,1$  лет, 14 мужчин и 22 женщины. Из них 20 человек (55,5%) относилось к пациентам 1-й группы с легким течением ПРС, при ПРС средней степени тяжести 4 пациента (11,1%) не болели COVID-19, в 3-й группе больных ПРС не переболели новой коронавирусной инфекцией 12 человек (33,3%).

Легкое течение коронавирусной инфекции у пациентов с ПРС было в 53,54% случаев (53 человека) в общей когорте пациентов (рис.).

● **Рисунок.** Распределение пациентов с разной степенью медикаментозного контроля полипозного риносинусита по степени тяжести течения COVID-19

● **Figure.** Distribution of patients with varying degrees of drug control of polypous rhinosinusitis according to the severity of COVID-19



Клиническое течение COVID-19 легкой степени тяжести проявлялось в виде типичного острого вирусного назофарингита [28, 29]. У пациентов отмечались усиление степени заложенности и количества выделений из носа, которые при ПРС чаще всего носят постоянный характер, различные по интенсивности боль и першение в горле, головная боль, непродолжительный субфебрилитет, непродуктивный или малопродуктивный кашель, ощущение заложенности в грудной клетке. Также пациенты отмечали общую слабость, боли в мышцах, гипосмию или аносмию, снижение или потерю вкусовой чувствительности, диспепсические нарушения. Жалоб на одышку при бытовой физической нагрузке не было. У некоторых пациентов никаких клинических проявлений COVID-19, кроме жалобы на снижение обоняния, не было, но у них также была выявлена РНК вируса SARS-CoV-2 при ПЦР-диагностике мазка со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки. Лечение легкой формы коронавирусной инфекции было в основном симптоматическим: назначались деконгестанты коротким курсом, промывание полости носа антисептиками или солевым изотоническим раствором, местные рассасываемые препараты для ротоглотки с противовоспалительным или антибактериальным действием, проводилось системное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и муколитических отхаркивающих препаратов. Также назначались противовирусные лекарственные средства, макролиды (азитромицин), противомаларийные препараты (гидроксихлорохин). Части больных была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по результатам которой рентгенологические проявления поражения легочной ткани или отсутствовали (КТ-0), или составили менее 25% поражения (КТ-1).

Средняя степень тяжести COVID-19 в общей группе больных ПРС была у 8,08% пациентов (8 человек, из них 4 мужчины и 4 женщины). Эти пациенты были госпитализированы в терапевтическое или инфекционное отделение стационаров. Клинически у них дополнительно к перечисленным выше симптомам легкой степени течения COVID-19 наблюдалось повышение температуры тела выше  $38^\circ\text{C}$  длительностью до 6–8 дней, одышка при незначительной физической нагрузке, кашель различной степени выраженности, слабость. Им проводилось симптоматическое лечение, противовирусная терапия, кислородотерапия, пациенты принимали системные глюкокортикостероиды и антибактериальные препараты. Биологическая терапия моноклональными антителами при средней степени тяжести COVID-19 не проводилась. Степень выявленных изменений легочной ткани по данным КТ ОГК соответствовала КТ-1 (вовлечение в патологический процесс менее 25% паренхимы легких) и КТ-2 (поражение 25–50% легочной паренхимы).

В 1-й группе пациентов с ПРС легкое течение коронавирусной инфекции было у 12 человек, что составило 35,29% от пациентов в 1-й группе, средняя степень тяжести COVID-19 отмечалась у 2 человек (5,88% от общего количества человек в группе). Во 2-й группе ПРС у всех пациентов, которые перенесли COVID-19, число которых

составило 28 человек (87,5% от общего количества человек в группе), наблюдалось только легкое течение коронавирусной инфекции. В 3-й группе ПРС у 13 пациентов (39,39% человек от общего количества пациентов 3-й группы) была легкая степень течения COVID-19, у 6 человек (17,65% больных от общего количества пациентов 3-й группы) зарегистрирован средней степени тяжести.

Клиническое течение тяжелого COVID-19, помимо перечисленных выше симптомов, характеризуется более выраженной одышкой при обычной физической нагрузке или состоянии покоя, тахипноэ 30–32 в минуту, повышением температуры тела выше 39 °С более 5 дней, непродолжительным снижением уровня сознания в виде умеренной сонливости, частичной дезориентации, задержкой ответа на вопросы и выполнение команд (состояние сопора). По результатам КТ поражение легочной паренхимы соответствовало КТ-3 (50–75% легочной ткани). У наших пациентов течение COVID-19 в тяжелой форме было только у 2 человек (3,2% в общей группе больных с ПРС). Это были 2 женщины 40 ± 0 лет, у которых ПРС также характеризуется тяжелым течением (3-я группа), что составило 6,06% от количества человек в этой группе. Пациентам проводилось лечение в терапевтическом или инфекционном отделении стационара. Показаний к искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у них не было, они получали симптоматическое лечение, противовирусные препараты (ритонавир + лопинавир), кислородотерапию, высокие дозы системных глюкокортикостероидов (дексаметазон начиная с 20 мг в/в капельно), рекомбинантный интерферон 1β (ИНФ-β1b) и моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина (IL-6) тоцилизумаб (Актметра). В 2 других группах ПРС тяжелого течения коронавирусной инфекции не зарегистрировано.

Дополнительно мы проанализировали количество пациентов, вакцинированных от коронавирусной инфекции (табл.). Общее количество таких больных составило 52,53% (52 человека) в общей когорте. Из 63 человек, которые перенесли COVID-19, до заражения были вакцинированы 39 человек (62,5%). Минимальное число привитых наблюдалось среди пациентов с тяжелым течением ПРС в 3-й группе – 10 человек (30,30% от общего числа человек в этой группе). Больше всего людей, получивших вакцину для профилактики коронавирусной инфекции, зарегистрировано в 2-й группе с течением ПРС средней степени тяжести – 25 человек (78,13% от общего числа человек этой группы). В 1-й группе больных с ПРС

- **Таблица.** Количество вакцинированных пациентов в группах с различным течением полипозного риносинусита
- **Table.** Number of vaccinated patients in groups with different courses of polyposis rhinosinusitis

Распределение показателей по группам				
Вакцинированные пациенты	1-я группа n = 34	2-я группа n = 32	3-я группа n = 33	Всего n = 99
Количество человек	17	25	10	52
Доля в группе, %	50	78,13	30,30	52,53

легкого течения этот показатель составляет 50% (17 пациентов). Средний возраст вакцинированных пациентов был 57,03 ± 2,83 лет, невакцинированных пациентов – 56 ± 2,86 лет. В группе заболевших COVID-19 средний возраст вакцинированных пациентов был 53,95 ± 3,44 лет, невакцинированных пациентов – 53,58 ± 4 лет. Среди неболеющих коронавирусом средний возраст вакцинированных пациентов был 67,83 ± 2,7 лет, невакцинированных пациентов – 58,23 ± 4,13 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одна из интересных особенностей COVID-19 – более тяжелое течение заболевания у возрастных пациентов. Одна из первых теорий, объяснявшая этот факт, заключалась в том, что экспрессия, необходимая для адгезии вируса к поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки дыхательных путей рецептора ACE2 и белка TMPRSS2, увеличивается с возрастом. Но последующие исследования показали, что их уровни экспрессии у детей и взрослых практически не отличаются [30, 31], так же как и количество вирусов в слизистой оболочке полости носа в разных возрастных группах (т. е. возраст не влияет на вирусную нагрузку SARS-CoV-2) [32–34]. Одновременно не обнаружено возрастных различий в титре сывороточных нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 [30]. Более тяжелое течение заболевания инфицированных коронавирусом взрослых по сравнению с детьми объясняется избыточной активацией Т-клеток и повышенным хемотаксисом нейтрофилов в зону поражения, а также наличием сопутствующей хронической соматической патологии, сахарного диабета, артериальной гипертензии и др. [35].

ПРС является хроническим воспалительным процессом, которым пациенты зачастую страдают с момента его дебюта на протяжении всей своей жизни [36]. Это заболевание требует постоянного наблюдения со стороны оториноларингологов, а при наличии сопутствующей патологии в виде БА и РА – аллергологов-иммунологов или пульмонологов с регулярной коррекцией базовой терапии для предотвращения рецидива процесса [17, 37]. Поскольку в основе патогенеза ПРС лежит измененный иммунный ответ со стороны слизистой оболочки носа и ОНП, который сопровождается дисбалансом качественного состава назальной слизи с повышенным синтезом муцинов MUC5AC и MUC5B и сниженной выработкой лактоферрина, лизоцима, кальпротектина, снижением плотности эпителиального барьера за счет уменьшения плотности десмосомальных контактов, количества белков ZO-1 и окклюдина [10], дополнительное заражение вирусом SARS-CoV-2 может утяжелять существующий хронический патологический процесс.

В нашей группе наблюдения из 99 пациентов с ПРС перенесли COVID-19 63 человека (63,64% случаев), из них до заражения были вакцинированы 39 человек (62,5% случаев от числа заболевших COVID-19 пациентов). Следует отметить, что в большинстве случаев коронавирусная инфекция протекала в легкой степени – в 84,1% случаев от всего числа заболевших, пациенты находились

на амбулаторном лечении, среднетяжелое течение наблюдалось в 12,7% случаев, а тяжелое – в 3,2% случаев. Также была замечена определенная особенность. Так как одним из клинических проявлений хронического риносинусита является снижение обоняния, степень которого может меняться в зависимости от течения патологического процесса и ухудшаться в период его обострения или рецидива [9], пациентам с ПРС достаточно часто проводилось взятие мазков со слизистой полости носа и ротоглотки с целью выявить РНК SARS-CoV-2, особенно в начале эпидемии, т. к. усиление выраженности гипосмии, особенно в весеннее время у пациентов с ПРС в сочетании с аллергическим сезонным ринитом (АР) [37], сразу вызывало подозрение на заражение коронавирусом.

У пациентов при легком течении COVID-19 возраст был  $54,70 \pm 13,83$  лет, при средней степени COVID-19 –  $63,1 \pm 15,38$  лет, тяжелое течение наблюдалось у 2 женщин  $40,0 \pm 0$  лет. Средней возраст заболевших был  $53,81 \pm 2,58$  лет, а у пациентов, которые не заразились коронавирусом, –  $62,5 \pm 13,1$  лет, поэтому нет четкой зависимости тяжести COVID с увеличением возраста пациентов. Тяжелое течение коронавирусной инфекции наблюдалось у двух пациентов в возрасте 40 лет с сочетанием ПРС с непереносимостью НПВП и сезонным АР. Обе пациентки не были привиты, т. к. перенесли COVID-19 в первую волну заболеваемости в 2020 г. до появления массовой вакцинации. В последующем у них наблюдается агрессивный рост полипов, с малой эффективностью базового курса инГКС. Им было проведено хирургическое лечение в объеме FESS, далее они находятся на постоянной терапии моноклональными антителами. Тем не менее ни один из наблюдаемых нами пациентов не находился в реанимационном отделении на искусственной вентиляции легких, т. е. крайне тяжелых форм COVID-19 в группе больных ПРС не наблюдалось.

В настоящий момент немного информации по изменению течения хронических заболеваний верхних дыхательных путей после COVID-19. Было выявлено, что при ПРС и АР происходит более медленное уменьшение проявлений ринологических симптомов на фоне лечения инГКС, выраженное снижение качества жизни, нарушение выполнения повседневной ролевой деятельности, жизненной активности и эмоционального состояния после перенесенной коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами без COVID-19 в анамнезе [5]. Нами была выявлена зависимость между тяжестью течения COVID-19 и тяжестью течения ПРС (*рис.*). При легком течении ПРС была большая доля не болевших этой инфекцией. При течении ПРС средней степени тяжести большая часть лиц перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме. Пациенты, которые перенесли тяжелое течение COVID-19, наблюдались только среди больных 3-й группы с тяжелым течением ПРС. Таким образом, учитывая, что 89 человек из всей наблюдаемой нами группы пациентов с ПРС или переболели COVID-19 в легкой форме, или не болели им совсем, возможно, что эозинофильный ПРС, связанный с воспалением 2-го типа при участии IL-4, IL-5 и IL-13, которые активно синтезируются в тканях

носовых полипов [26], может уменьшать риск инфицирования. Это может быть связано с уменьшением экспрессии ACE2 в эпителиальных клетках полости носа [38, 39], изменением ответа на инфекцию SARS-CoV-2 путем постоянного использования местной противовоспалительной терапии инГКС у этих пациентов, что также снижает экспрессию рецепторов к ACE2 и трансмембранной сериновой протеазе 2-го типа (TMPRSS2), которая расщепляет ACE 2, т. е. участвует в ключевой фазе слияния SARS-CoV-2 с мембраной клетки-мишени, в результате чего вирус попадает в клетки [40, 41]. Усиление агрессивного течения ПРС после тяжелой COVID-19 может быть расценено как постковидный синдром, в основе которого лежат различные формы повреждения иммунной системы [42]. Здесь нужны дополнительные исследования с разработкой различных вариантов иммунотерапии у таких пациентов. Несмотря на огромные достижения последних нескольких десятилетий в разных областях современной медицины, проблема понимания причин развития ПРС до сих пор остается неразрешенной, поэтому будут интересными долгосрочные наблюдения за пациентами и изучение взаимодействия между дополнительным инфекционным поражением слизистой оболочки носа и локальным или системным иммунным ответом, который имел свои особенности до заражения коронавирусом [26, 43].

Оценить влияние вакцинации на заболеваемость нам было достаточно трудно, т. к. пациенты болели в разные годы, были инфицированы разными штаммами вируса и прошли вакцинацию в разное время. Кроме того, мы не оценивали сопутствующую соматическую патологию (коморбидный фон), своевременность оказания медицинской помощи и многие другие вопросы. Но все это свидетельствует о необходимости формирования новых подходов к таким пациентам с учетом их инфекционного анамнеза (перенесенную SARS-CoV-2), состояния иммунной и других систем организма, которые также могут оказывать влияние на утяжеление процессов протекания различных хронических заболеваний, в т. ч. и ПРС.

## Выводы

Таким образом, в группе наблюдения пациентов с ПРС COVID-19 встречался в 63,64% случаев, из них до заражения были вакцинированы 39 человек (62,5% случаев от числа заболевших COVID-19 пациентов). Следует отметить, что в большинстве случаев коронавирусная инфекция протекала в легкой степени – в 84,1% от всего числа заболевших COVID-19 и пациенты находились на амбулаторном лечении. Среднетяжелое течение COVID-19 наблюдалось в 12,7% случаев, а тяжелое – в 3,2% случаев. Перенесенная коронавирусная инфекция в тяжелой степени может оказывать достаточно серьезное влияние на развитие ПРС, что проявляется в агрессивном росте полипов, необходимости проведения повторных операций и назначения биологической терапии. 

Поступила / Received 17.01.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2024  
Принята в печать / Accepted 19.02.2024

1. Серова НС, Пшеничникова ЕС, Шебунина АВ. Сравнительный анализ применения методов лучевой диагностики в тактике ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в разных странах мира. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2020;10(4):8–20. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-4-8-20>. Serova NS, Pshenichnikova ES, Shebunina AV. Comparison of radiology use in the management of COVID-19 patients in different countries of the world. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(4):8–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-4-8-20>.
2. Акимкин ВГ, Попова АО, Плоскирева АА, Углева СВ, Семеновка ТА, Пшеничная НЮ и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022;99(3):269–286. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>. Akimkin VG, Popova AY, Ploskireva AA, Ugleva SV, Semenenko TA, Pshenichnaya NY et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2022;99(3):269–286. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>.
3. Перхов ВИ, Корхмазов ВТ, Ходакова ОВ. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости населения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;4(4):588–609. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-588-609>. Perkhov VI, Korkhmazov VT, Hodakova OV. Influence of the pandemic of COVID-19 on indicators of incidence of the population. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;4(4):588–609. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-588-609>.
4. Васнев СЛ. Влияние социально-экономических факторов на распространение пандемии COVID в регионах РФ. *Фундаментальные исследования*. 2021;4(4):17–23. <https://doi.org/10.17513/fr.42994>. Vasnev SL. Influence of socio-economic factors on the distribution of the COVID pandemic in the regions of the Russian federation. *Fundamental Research*. 2021;4(4):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/fr.42994>.
5. Корхмазов МЮ, Ленгина МА, Корхмазов АМ, Кравченко АО. Влияние постковидного синдрома на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и эозинофильным фенотипом хронического полипозного риносинусита. *Российский медицинский журнал*. 2023;29(4):277–290. <https://doi.org/10.17816/medjrf472079>. Korkmazov MY, Lengina MA, Korkmazov AM, Kravchenko AY. Effect of post-COVID syndrome on the quality of life of patients with allergic rhinitis and eosinophilic phenotype of chronic polyposis rhinosinusitis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2023;29(4):277–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf472079>.
6. Добрынина МА, Зурочка АВ, Комелькова МВ, Ло Ш, Зурочка ВА, Ху Д и др. Исследование экспрессии CD45+ И CD46+ на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови постковидных пациентов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(4):431–436. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1160-SOC>. Dobrynya MA, Zurochka AV, Komelkova MV, Luo S, Zurochka VA, Desheng H et al. Studies of CD45+ and CD46+ expression on the peripheral blood lymphocyte subsets of the post-COVID patients. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(4):431–436. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1160-SOC>.
7. Добрынина МА, Ибрагимов РВ, Крицкий ИС, Верховская МД, Мосунов АА, Сарапулцев ГП и др. Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов. *Медицинский иммунологический журнал*. 2023;25(4):791–796. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707>. Dobrynya MA, Ibragimov RV, Kritsky IS, Verkhovskaya MD, Mosunov AA, Sarapul'tsev GP et al. Post-COVID immunopathology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2023;25(4):791–796. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707>.
8. Рязанцев СВ, Будковая МА. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017;25(1):54–59. <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>. Riazantsev SV, Budkova YA. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2017;25(1):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>.
9. Савлевич ЕЛ, Егоров ВИ, Савушкина ЕЮ, Зурочка АВ, Герасимов АН, Митрофанова ЕС, Любимова ЕВ. Изучение микробных факторов при обострении полипозного риносинусита. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022;99(4):445–452. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-201>. Savlevich EL, Egorov VI, Savushkina EYu, Zurochka AV, Gerasimov AN, Mitrofanova ES, Lyubimova EV. Study of microbial factors in exacerbation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2022;99(4):445–452. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-201>.
10. Егоров ВИ, Савлевич ЕЛ. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(7):850–856. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856>. Egorov VI, Savlevich EL. The role of innate immunity in the development of chronic rhinosinusitis and perspectives of its conservative management. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(7):850–856. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856>.
11. Yeo NK, Jang YJ. Rhinovirus infection-induced alteration of tight junction and adherens junction components in human nasal epithelial cells. *Laryngoscope*. 2010;120(2):346–352. <https://doi.org/10.1002/lary.20764>.
12. Papadopoulos NG, Papi A, Meyer J, Stanciu LA, Salvi S, Holgate ST, Johnston SL. Rhinovirus infection up-regulates eotaxin and eotaxin-2 expression in bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(7):1060–1066. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01111.x>.
13. Chua RL, Lukassen S, Trump S, Hennig BP, Wendisch D, Pott F et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol*. 2020;38(8):970–979. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4>.
14. Савлевич ЕЛ, Гаганов ЛЕ, Герасимов АН, Курбачева ОМ, Егоров ВИ, Зурочка АВ. Анализ клинического течения полипозного риносинусита и патоморфологического состава ткани носовых полипов у пациентов, проживающих в различных регионах Российской Федерации. *Голова и шея*. 2021;9(3):15–24. Режим доступа: <https://hnj.science/analiz-klinicheskogo-techeniya-polipoznogo-rinosinusita-i-patomorfologicheskogo-sostava-tkani-nosovykh-polipov-u-pacientov-prozhivayushhix-v-razlichnyx-regionax-rossijskoj-federacii>. Savlevich EL, Gaganov LE, Gerasimov AN, Kurbacheva OM, Egorov VI, Zurochka AV. Analysis of clinical course of chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSWNP) and pathomorphological composition of nasal polyp tissue in patients living in different regions of the Russian Federation. *Head and Neck Russian Journal*. 2021;9(3):15–24. (In Russ.) Available at: <https://hnj.science/analiz-klinicheskogo-techeniya-polipoznogo-rinosinusita-i-patomorfologicheskogo-sostava-tkani-nosovykh-polipov-u-pacientov-prozhivayushhix-v-razlichnyx-regionax-rossijskoj-federacii>.
15. Lipworth BJ, Chan R, Carr T. Corticosteroid protection against COVID-19: Begin with the Nose. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3941–3943. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.025>.
16. Strauss R, Jawhari N, Attaway AH, Hu B, Jehi L, Milinovich A et al. Intranasal Corticosteroids Are Associated with Better Outcomes in Coronavirus Disease 2019. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3934–3940. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.007>.
17. Савлевич ЕЛ, Дынева МЕ, Гаганов ЛЕ, Егоров ВИ, Герасимов АН, Курбачева ОМ. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(2):50–60. <https://doi.org/10.36691/RJA1198>. Savlevich EL, Dyneva ME, Gaganov LE, Egorov VI, Gerasimov AN, Kurbacheva OM. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(2):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1198>.
18. Huynh T, Wang H, Luan B. In Silico Exploration of the Molecular Mechanism of Clinically Oriented Drugs for Possibly Inhibiting SARS-CoV-2's Main Protease. *J Phys Chem Lett*. 2020;11(11):4413–4420. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c00994>.
19. Zhang Y, Derycke L, Holtappels G, Wang XD, Zhang L, Bachert C, Zhang N. Th2 cytokines orchestrate the secretion of MUC5AC and MUC5B in IL-5-positive chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2019;74(1):131–140. <https://doi.org/10.1111/all.13489>.
20. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036–1045. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
21. Lee S, Na HG, Choi YS, Bae CH, Song SY, Kim YD. SARS-CoV-2 Induces Expression of Cytokine and MUC5AC/5B in Human Nasal Epithelial Cell through ACE 2 Receptor. *Biomed Res Int*. 2022;2022:2743046. <https://doi.org/10.1155/2022/2743046>.
22. Shimizu S, Gabazza EC, Ogawa T, Tojima I, Hoshi E, Kouzaki H, Shimizu T. Role of thrombin in chronic rhinosinusitis-associated tissue remodeling. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(1):7–11. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3535>.
23. Cao PP, Wang ZC, Schleimer RP, Liu Z. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis and their roles in emerging disease endotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):33–40. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.10.014>.
24. Wang BF, Cao PP, Wang ZC, Li ZY, Wang ZZ, Ma J et al. Interferon- $\gamma$ -induced insufficient autophagy contributes to p62-dependent apoptosis of epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2017;72(9):1384–1397. <https://doi.org/10.1111/all.13153>.
25. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- $\beta$  blockade. *Int J Biol Sci*. 2020;16(11):1954–1955. <https://doi.org/10.7150/ijbs.46891>.

26. Савлевич ЕЛ, Зурочка АВ, Курбачева ОМ, Егоров ВИ, Шиловский ИП, Митрофанова ЕС, Любимова ЕВ. Плеоморфизм цитокинового профиля в ткани полипов в зависимости от фенотипа полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(1):50–56. <https://doi.org/10.17116/otorino20228801150>.  
Savlevich EL, Zurochka AV, Kurbacheva OM, Egorov VI, Shilovskiy IP, Mitrofanova ES, Lyubimova EV. Pleiomorphism of the cytokine profile in nasal polyp tissue depending on the phenotype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2023;88(1):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228801150>.
27. Vaz de Paula CB, Nagashima S, Liberalesso V, Collete M, da Silva FPG, Oricil AGG et al. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- $\beta$  Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):168. <https://doi.org/10.3390/ijms23010168>.
28. Носуля ЕВ. Острая респираторно-вирусная инфекция – сложности диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013;(3):20–26. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/959>.  
Nosulya EV. Acute respiratory-viral infection – the complexity of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(3):20–26. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/959>.
29. Савлевич ЕЛ, Симбирцев АС, Чистякова ГН, Терехина КГ, Бацкалевич НА. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ. *Терапия*. 2021;(4):57–63. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.  
Savlevich EL, Simbirtsev AS, Chistyakova GN, Terekhina KG, Batskalevich NA. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis against the background of acute respiratory viral infections. *Therapy*. 2021;(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
30. Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight*. 2021;6(9):e148694. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148694>.
31. Loske J, Röhmel J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol*. 2022;40(3):319–324. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9>.
32. Yonker LM, Boucau J, Regan J, Choudhary MC, Burns MD, Young N et al. Virologic Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Children. *J Infect Dis*. 2021;224(11):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab509>.
33. Baggio S, L'Huillier AG, Yerly S, Bellon M, Wagner N, Rohr M et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Load in the Upper Respiratory Tract of Children and Adults With Early Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):148–150. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1157>.
34. Chung E, Chow EJ, Wilcox NC, Burstein R, Brandstetter E, Han PD et al. Comparison of Symptoms and RNA Levels in Children and Adults With SARS-CoV-2 Infection in the Community Setting. *JAMA Pediatr*. 2021;175(10):e212025. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2025>.
35. Koch CM, Prigge AD, Anekalla KR, Shukla A, Do Umehara HC, Setar L et al. Age-related Differences in the Nasal Mucosal Immune Response to SARS-CoV-2. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022;66(2):206–222. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0292OC>.
36. Кормазов МЮ, Казачков ЕЛ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Кормазов АМ. Причинно-следственные факторы развития полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2023;31(2):124–130. <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.  
Korkmazov MYu, Kazachkov EL, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM. Cause-effect factors of rhinosinusitis poliposa development. *Russian Rhinology*. 2023;31(2):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.
37. Савлевич ЕЛ, Курбачева ОМ. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2019;(20):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-38-43>.  
Savlevich EL, Kurbacheva OM. Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-38-43>.
38. Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790–798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>.
39. Wang M, Wang C, Zhang L. Inflammatory endotypes of CRSwNP and responses to COVID-19. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(1):8–15. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000700>.
40. Klimek L, Jutel M, Bousquet J, Agache I, Akdis CA, Hox V et al. Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic-An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(3):677–688. <https://doi.org/10.1111/all.14629>.
41. Akhlaghi A, Darabi A, Mahmoodi M, Movahed A, Kaboodkhani R, Mohammadi Z et al. The Frequency and Clinical Assessment of COVID-19 in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2021;1455613211038070. <https://doi.org/10.1177/01455613211038070>.
42. Добрынина МА, Зурочка АВ, Комелькова МВ, Зурочка ВА, Сарапульцев АП и др. Нарушение В-клеточного звена иммунной системы и связанных с ним нарушений иммунитета у постковидных пациентов. *Российский иммунологический журнал*. 2023;26(3):241–250. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-9636-DIT>.  
Dobrynya MA, Ibragimov RV, Kritsky IS, Verkhovskaya MD, Mosunov AA, Sarapultsev GP et al. Post-COVID immunopathology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2023;26(3):241–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-9636-DIT>.
43. Савлевич ЕЛ, Курбачева ОМ, Шачнев КН. Целесообразность применения иммунотропных препаратов в лечении хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2018;26(3):41–46. <https://doi.org/10.17116/rosrino20182603141>.  
Savlevich EL, Kurbacheva OM, Shachnev KN. The expediency of the application of the immunomodulatory medications for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2018;26(3):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20182603141>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Л. Савлевич, А.В. Зурочка, О.М. Курбачева

Концепция и дизайн исследования – Е.Л. Савлевич, А.В. Зурочка

Написание текста – Е.В. Любимова

Сбор и обработка материала – Е.В. Любимова, Е.С. Митрофанова

Обзор литературы – Е.В. Любимова, Е.С. Митрофанова

Анализ материала – Е.В. Любимова, Е.С. Митрофанова

Статистическая обработка – Е.В. Любимова, Е.Л. Савлевич

Редактирование – А.В. Зурочка, О.М. Курбачева, Е.Л. Савлевич

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Л. Савлевич, А.В. Зурочка, О.М. Курбачева

### Contribution of authors:

Concept of the article – Elena L. Savlevich, Alexander V. Zurochka, Oksana M. Kurbacheva

Study concept and design – Elena L. Savlevich, Alexander V. Zurochka

Text development – Elena V. Lyubimova

Collection and processing of material – Elena V. Lyubimova, Elizaveta S. Mitrofanova

Literature review – Elena V. Lyubimova, Elizaveta S. Mitrofanova

Material analysis – Elena V. Lyubimova, Elizaveta S. Mitrofanova

Statistical processing – Elena V. Lyubimova, Elena L. Savlevich

Editing – Alexander V. Zurochka, Oksana M. Kurbacheva, Elena L. Savlevich

Approval of the article final version – Elena L. Savlevich, Alexander V. Zurochka, Oksana M. Kurbacheva

**Информация об авторах:**

**Любимова Елена Валерьевна**, младший научный сотрудник, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; elenalyubimova.doc@gmail.com

**Савлевич Елена Леонидовна**, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; врач-оториноларинголог, Клиническая больница Управления делами Президента РФ; 107143, Россия, Москва, Открытое шоссе, квартал 40; savllena@gmail.com

**Зурочка Александр Владимирович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; профессор кафедры «пищевые и биотехнологии», Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет); 454080, Россия, Челябинск, проспект Ленина, д. 76; av\_zurochka@mail.ru

**Митрофанова Елизавета Сергеевна**, аспирант, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; esmitrofanova@gmail.com

**Курбачева Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; kurbacheva@gmail.com

**Information about the authors:**

**Elena V. Lyubimova**, Junior Research Assistant, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomaiskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia; elenalyubimova.doc@gmail.com

**Elena L. Savlevich**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Otorhinolaryngologist of Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs; 40, Otkrytoye Shosse, Moscow, 107143, Russia; savllena@gmail.com

**Alexander V. Zurochka**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Laboratory Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomaiskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia; Professor of the Department of Food Technology and Biotechnology, South Ural State University (National Research University); 76, Lenin Ave., 454080, Chelyabinsk, Russia; av\_zurochka@mail.ru

**Elizaveta S. Mitrofanova**, Postgraduate Student of Academy of Postgraduate Education for Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; esmitrofanova@gmail.com

**Oksana M. Kurbacheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; kurbacheva@gmail.com

## Внебольничная пневмония в амбулаторных условиях: актуальные вопросы антибактериальной терапии

Ю.Г. Белоцерковская<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>, belo-yuliya@yandex.ru

А.Г. Романовских, <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>

И.П. Смирнов, <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>

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

### Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Успешное лечение больных ВП во многом определяется правильным выбором места лечения (амбулаторно или в стационаре) и корректной стартовой эмпирической терапией с учетом предсказуемого спектра потенциальных возбудителей ВП. В статье приводятся современные данные по этиологической структуре нетяжелых ВП. Большинство пациентов с ВП получают медицинскую помощь амбулаторно, что определяется с учетом клинического статуса и ограниченного числа лабораторных данных, позволяющих минимизировать риск развития неблагоприятных исходов при ВП. Отсутствие микробиологического диагноза при нетяжелом течении ВП не приводит к снижению эффективности эмпирической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. В статье освещаются актуальные клинические рекомендации по выбору эмпирической антибактериальной терапии ВП в амбулаторных условиях. Амоксициллин – полусинтетический пенициллин, который, в т. ч. в комбинации с ингибитором β-лактамазы клавулановой кислотой, является наиболее доступным и широко используемым пенициллином в различных странах. С учетом клинических рекомендаций амоксициллин, в т. ч. в комбинации с ингибитором β-лактамазы, является препаратом выбора для стартовой эмпирической терапии большинства больных ВП в амбулаторных условиях. Пероральный способ наиболее распространен и предпочтителен для доставки антибиотика при нетяжелой ВП. Диспергируемые формы таблеток имеют определенные преимущества, в т. ч. более легкий прием у пациентов, испытывающих трудности с глотанием, таких как пожилые люди, больные после инсульта, дети. Оценка биологической эквивалентности показала сходные параметры фармакокинетики амоксициллина и амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой в форме диспергируемых таблеток и в оригинальной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, этиология, эмпирическая антибактериальная терапия, амоксициллин, диспергируемые формы антибиотиков

**Для цитирования:** Белоцерковская ЮГ, Романовских АГ, Смирнов ИП. Внебольничная пневмония в амбулаторных условиях: актуальные вопросы антибактериальной терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(9):178–183. <https://doi.org/10.21518/ms2024-102>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Community-acquired pneumonia in outpatients: topical issues of antibacterial therapy

Yulia G. Belotserkovskaya<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>, belo-yuliya@yandex.ru

Anna G. Romanovskikh, <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>

Igor P. Smirnov, <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>

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

### Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Successful treatment of patients with CAP is mainly determined by the correct choice of the place of treatment (outpatient or inpatient) and the correct initial empirical therapy, considering the predictable spectrum of potential pathogens of CAP. The article provides up-to-date data on the etiological structure of non-severe CAP. Most patients with CAP receive outpatient medical care, which is determined by their clinical status and a limited number of laboratory data for minimizing the risk of adverse outcomes in CAP. The absence of a microbiological diagnosis in a mild course of CAP does not lead to a decrease in the effectiveness of empirical antibacterial therapy in outpatient settings. The article highlights current clinical recommendations on the choice of empirical antibiotic therapy for CAP in outpatients. Amoxicillin is a semi-synthetic penicillin, which, including in combination with the beta-lactamase inhibitor clavulanic acid, is the most affordable and widely used penicillin in various countries. According to clinical recommendations, amoxicillin, including in combination with a β-lactamase inhibitor, is the drug of choice for the initial empirical therapy of most outpatients with CAP. The oral route is the most common and preferred for antibiotic delivery in mild CAP. Dispersible forms of tablets have certain advantages, including easier intake in patients with difficulty swallowing, such as the elderly, stroke patients, and children. The assessment of biological equivalence showed similar pharmacokinetic parameters of Amoxicillin and Amoxicillin in combination with clavulanic acid in the form of dispersible tablets and in the original form of film-coated tablets.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, etiology, empirical antibacterial therapy, amoxicillin, dispersible forms of antibiotics

**For citation:** Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP. Community-acquired pneumonia in outpatients: topical issues of antibacterial therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(9):178–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-102>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) является очень распространенным респираторным инфекционным заболеванием. Общая заболеваемость колеблется от 1 до 25 случаев на 1000 жителей в год. Частота ВП выше у лиц мужского пола, у лиц с иммунодефицитными состояниями и сопутствующими заболеваниями, особенно хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1]. Согласно официальным статистическим данным, до пандемии COVID-19 в 2019 г. заболеваемость ВП в Российской Федерации составила 410 на 100 тыс. взрослого населения. Значительный рост заболеваемости ВП отмечен в 2020 г. на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (в 3,6 раза по сравнению с 2019 г.) – 1 856,18 на 100 тыс. населения. Связано это было прежде всего с совместной регистрацией с вирусными пневмониями – 783,08 на 100 тыс. населения. Начиная с 2021 г. заболеваемость вирусной и бактериальной ВП регистрируется отдельно, и в 2022 г. уровень заболеваемости ВП вернулся к допандемическим значениям – 405,43 на 100 тыс. населения<sup>1</sup>.

Большинство пациентов с ВП получают медицинскую помощь амбулаторно, однако примерно в 40% случаев больным требуется госпитализация. Тяжелое течение отмечается в среднем у 5% больных и сопровождается сепсисом, шоком, острой дыхательной недостаточностью, требующими проведения интенсивной терапии, инвазивной вентиляции легких в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония делит с гриппом 3-е место среди ведущих причин смерти и уносит более 3 млн жизней в год<sup>2</sup>. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2019 г. на долю пневмоний приходилось 41,9%; смертность составила 17,0 на 100 тыс. населения<sup>3</sup>. В последнее десятилетие международные эксперты отмечают снижение 30-дневной летальности у госпитализированных пациентов, однако смертность при тяжелой ВП остается высокой [3]. Крупные многоцентровые исследования, проведенные в различных странах, подтвердили такой повышенный уровень смертности. Общая смертность от тяжелой ВП была на 20% выше, при наличии шока (на 22% выше) либо инвазивной вентиляции легких (на 25% выше). Кроме того, тяжелая ВП является одной из наиболее распространенных причин

острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который диагностируется у 3% пациентов, госпитализированных с пневмококковой ВП [4].

## ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Исследования, проводимые в последние годы, подтверждают, что наиболее частыми возбудителями, выявляемыми при тяжелом течении ВП, остаются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, вирусы и *Legionella spp.* [3]. При оценке структуры возбудителей в когорте амбулаторных пациентов лидирующие позиции занимают вирусы (включая грипп А и В, парагрипп, респираторный синцитиальный вирус), *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* [5, 6].

*Streptococcus pneumoniae* по-прежнему лидирует среди бактериальных возбудителей ВП во всем мире в лечебных учреждениях любого профиля (амбулаторно, в палатах общего профиля и в ОРИТ), являясь причиной заболевания в 30–50% случаев [7–9]. Однако механизмы резистентности *S. pneumoniae* могут значительно отличаться в разных странах, что может повлиять на выбор антибактериальной терапии. Для экспресс-диагностики пневмококковой ВП используется иммунохроматографический экспресс-тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида в моче больного человека [10].

Так называемые атипичные микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*, которые являются хорошо известными возбудителями ВП, в последние годы приобретают все большее значение в структуре этиологических причин по данным микробиологических исследований в различных регионах мира [11–14]. Диагностика «атипичных» микроорганизмов в клинической практике затруднена, исключение составляет возможность выявления легионеллезной антигенурии с помощью иммунохроматографического экспресс-теста [15]. Выполнение экспресс-тестов на наличие пневмококковой и легионеллезной антигенурии рекомендовано всем пациентам с тяжелой ВП для выбора стартовой терапии [16].

На долю *Haemophilus influenzae* приходится 1,2–19% [17, 18] всех случаев ВП. *H. influenzae* является серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за его растущей устойчивости к противомикробным препаратам, особенно к бета-лактамам [19].

Более редкими возбудителями ВП являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, семейство энтеробактерий, включая *Klebsiella pneumoniae*. Распространенность этих патогенов также варьируется и зависит от факторов риска, присутствующих у пациентов.

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с. Режим доступа: [https://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18266](https://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266).

<sup>2</sup> Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): technical consensus statement. Geneva: World Health Organization; 2009. Available at: [https://www.unicef.org/media/files/GAPP3\\_web.pdf](https://www.unicef.org/media/files/GAPP3_web.pdf).

<sup>3</sup> Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/1372>.

Так, *Klebsiella pneumoniae* чаще встречается при сахарном диабете, хронической сердечной недостаточности, алкоголизме, циррозе печени; *Staphylococcus aureus* ассоциируется с пожилым возрастом, в/в наркоманией, а вероятность *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции повышается при наличии у пациента бронхоэктазов, муковисцидоза, длительного применения кортикостероидов системного действия, предшествующей длительной антибактериальной терапии [20, 21].

Смешанные инфекции также наблюдаются у пациентов с нетяжелым течением ВП. В последние годы широкое клиническое применение методов экспресс-диагностики продемонстрировало, что респираторные вирусы, такие как грипп, респираторно-синцитиальный вирус и возбудитель новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, могут являться причиной ВП, в т. ч. тяжелой, наряду с бактериальными возбудителями, такими как *S. pneumoniae* и *S. aureus* (20–30%) [22–24].

Микробиологическая диагностика ВП включает культуральное исследование мокроты или других респираторных образцов (трахеальный аспират), венозной крови, экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии, молекулярно-биологические исследования методом ПЦР для выявления респираторных вирусов, иммуносерологические исследования (определение антител классов М, G (IgM, IgG) к возбудителю в крови) [25]. Спектр диагностических тестов у пациентов с подозрением на ВП зависит от типа медицинского учреждения, где наблюдается больной (амбулаторное, стационарное, отделение интенсивной терапии), тяжести заболевания, доступности диагностических методик. Отсутствие золотого стандарта в этиологической диагностике нетяжелых ВП не позволяет идентифицировать вовлеченный патоген различными лабораторными методами более чем у 50% пациентов [26]. Впрочем, согласно различным исследованиям отсутствие микробиологического диагноза при нетяжелом течении ВП не приводит к снижению эффективности эмпирической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. [27]. Вот почему в рутинной клинической практике не рекомендуется проводить микробиологическую диагностику амбулаторным пациентам с ВП [16].

### ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

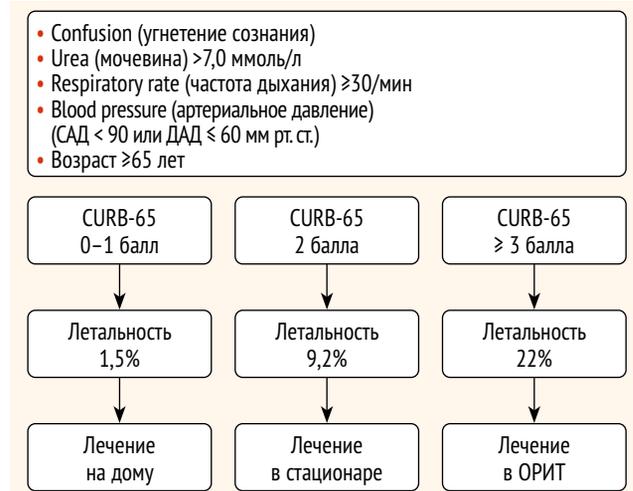
Всем пациентам с диагнозом ВП эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата как можно скорее. Первым шагом в ведении является оценка риска, это определяет «правильное» место лечения пациента (амбулаторно или в стационаре) и влияет на выбор антибактериальных препаратов. Сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания, возраст и тяжесть клинических симптомов влияют на риск развития неблагоприятных исходов при ВП. Для количественной оценки риска можно использовать шкалу тяжести пневмонии CURB-65. Согласно данному подходу, необходимо оценить ограниченное

число клинических и лабораторных данных (спутанность сознания (С), уровень азота мочевины (U) более 20 мг/дл, частоту дыхания (R) более 30 в минуту, уровень артериального давления (В) (менее 90/60 мм рт. ст.) и возраст более 65 лет), чтобы определить уровень риска и место лечения пациента. За каждый из перечисленных факторов риска начисляется по одному баллу. При оценке от 0 до 1 рекомендуется амбулаторное лечение. Если общий балл равен 2, то пациент подлежит госпитализации в отделение общего профиля. Если сумма баллов 3 или более, это указывает на госпитализацию в отделение интенсивной терапии (*рис.*).

Следующий шаг при выборе стартовой антибактериальной терапии должен учитывать спектр потенциальных возбудителей ВП, а также региональный профиль антибиотикорезистентности. Актуальные рекомендации Российского респираторного общества описывают «предсказуемый» круг патогенов с учетом факторов риска: хронические сопутствующие заболевания (ХОБЛ, СД, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), прием за последние 3 мес. системных антибиотиков более 2 дней подряд, пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, госпитализация по любому поводу в течение  $\geq 2$  сут. в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. В связи с этим амбулаторных пациентов с ВП можно разделить на две группы. В первой группе, которую составляют пациенты без факторов риска, препаратом выбора является амоксициллин, назначаемый внутрь, а альтернативным препаратом – макролид (азитромицин или кларитромицин), также в пероральной форме. Во второй группе, куда

● **Рисунок.** Одноэтапная стратегия стратификации пациентов с внебольничной пневмонией на группы риска в соответствии с риском смертности через 30 дней. Оценка тяжести внебольничной пневмонии по шкале CURB-65 [28]

● **Figure.** One-step strategy for stratifying patients with community-acquired pneumonia into risk groups according to their risk of mortality at 30 days. Severity assessment in community-acquired pneumonia using the CURB-65 scale [28]



включены пациенты с ВП с факторами риска, основным препаратом является ингибиторзащищенный аминопенициллин внутрь (амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам), альтернативным препаратом – респираторный фторхинолон (левофлоксацин или моксифлоксацин) внутрь (табл.).

### АМОКСИЦИЛЛИН И АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин, используемый с 1970-х гг. Сам по себе и в комбинации с ингибитором β-лактамазы клавулановой кислотой он является наиболее доступным и широко используемым пенициллином в Европе и других странах<sup>4</sup> [29].

Механизм бактерицидного действия амоксициллина связан с повреждением клеточной мембраны бактерий, находящихся в стадии размножения. Амоксициллин специфически ингибирует ферменты клеточных мембран бактерий (пептидогликаны), в результате чего происходит их лизис и гибель [30]. Клавулановая кислота содержит β-лактамно кольцо в своей структуре, которое необратимым образом связывается с β-лактамазами, предотвращая инактивацию некоторых β-лактамных антибиотиков, включая амоксициллин. β-лактамазы представляют группу генетически и функционально различных ферментов, отличающихся способностью разрушать β-лактамные антибиотики, содержащие в своей структуре циклическую амидную связь, тем самым обеспечивая устойчивость к ним бактерий-продуцентов. Функциональные особенности позволяют выделить пенициллиназы, цефалоспорины и β-лактамазы широкого и расширенного спектра. Различия первичной структуры β-лактамаз используются для описания молекулярных классов: сериновых ферментов (класс А), включая пенициллиназу *Staphylococcus aureus*, и металло-β-лактамаз (класс В) *Bacillus cereus*, класс С-цефалоспорины и класс D-оксациллиназ грамотрицательных бактерий [31–34].

<sup>4</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiologic report 2017. [Internet]. ECDC; 2018. Available at: [https://ecdc.europa.eu/en/publications-data?%5Bsort\\_by%5D%3Dpublication\\_date&sort\\_order%3DDESC&f%5B0%5D%3Dpublic\\_health\\_areas%3A1664](https://ecdc.europa.eu/en/publications-data?%5Bsort_by%5D%3Dpublication_date&sort_order%3DDESC&f%5B0%5D%3Dpublic_health_areas%3A1664).

С учетом клинических рекомендаций амоксициллин, в т. ч. в комбинации с ингибитором β-лактамазы, является препаратом выбора для стартовой эмпирической терапии большинства больных ВП в амбулаторных условиях. Необходимо помнить, что добавление клавулановой кислоты связано с увеличением числа нежелательных эффектов, особенно диареи. Кроме того, присутствие клавулановой кислоты ограничивает максимальную суточную дозу амоксициллина, которую можно принимать перорально<sup>5</sup> [35].

*Диспергируемые формы антибиотиков повышают приверженность пациентов лечению*

Лекарственная форма, используемая для доставки лекарственного средства в живом организме, – важная составляющая эффективной терапии. Лекарственное средство должно доставляться к месту его действия с такой скоростью и концентрацией, чтобы достичь максимального терапевтического эффекта и минимизировать нежелательные эффекты. Пероральный способ наиболее распространен и предпочтителен для доставки антибиотика при нетяжелой ВП. Диспергируемые формы таблеток имеют определенные преимущества, в т. ч. более легкий прием у пациентов, испытывающих трудности с глотанием, таких как пожилые люди, больные после инсульта, дети [36]. Это повышает комплаентность пациентов. Быстрое, равномерное и высокое всасывание диспергируемых форм лекарств в желудочно-кишечном тракте не снижает биодоступность и эффективность терапии [37].

Особую роль играют диспергируемые формы таблеток в лечении ВП у детей. По рекомендации ВОЗ амоксициллин с 2011 г. является препаратом выбора в лечении ВП в домашних условиях<sup>6</sup>. Диспергируемые таблетки (ДТ) амоксициллина рекомендованы в качестве предпочтительной формы для применения у детей, поскольку имеют ряд преимуществ в сравнении с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, или другими пероральными формами. Амоксициллин ДТ дешевле, удобнее в хранении и транспортировке, обеспечивает более высокую точность дозирования с учетом массы тела ребенка.

Амоксициллин + клавулановая кислота также доступны в форме ДТ. Оценка биологической эквивалентности

<sup>5</sup> EMA. Scientific conclusions and grounds for amendment of the summaries of product characteristics, labelling and package leaflet presented by the EMA: EMA. 2009. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/augmentin-all-documents-section>.

<sup>6</sup> Amoxicillin Dispersible Tablets: Market and Supply Update, 2018. UNICEF Supply Division. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/511/file/amoxicillin%20dispersible%20tablets%20market%20and%20supply%20update.pdf>.

- **Таблица.** Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях [16]
- **Table.** Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in the outpatient setting [16]

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АБП системного действия ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска**	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Респираторные вирусы	Амоксициллин**** внутрь	Макролид (азитромицин***, кларитромицин****) внутрь***
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями* и/или принимавших за последние 3 мес. АБП системного действия ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска**	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacterales</i> Респираторные вирусы	Амоксициллин + клавулановая кислота**** внутрь ИЛИ Ампициллин + сульбактам**** внутрь	левофлоксацин****; моксифлоксацин**** внутрь

\* ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение. \*\* К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 сут. в предшествующие 90 дней, в/в терапию, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. \*\*\* В регионах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения респираторного фторхинолона. \*\*\*\* При известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения респираторного фторхинолона или доксициллина.

показала сходные параметры фармакокинетики амоксициллином + клавулановая кислота в форме ДТ и в оригинальной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови определяли с помощью валидированной высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детекцией. В целом ДТ демонстрировала по сравнению с таблеткой сравнения меньшие колебания уровней клавулановой кислоты, что может обеспечить более адекватную защиту доступного амоксициллина от инактивации бактериями-продуцентами β-лактамаз. Не было выявлено различий в частоте нежелательных явлений между амоксициллином + клавулановая кислота в форме ДТ и в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональная терапия внебольничной пневмонии является важнейшим инструментом для успешного выздоровления пациентов, снижения риска госпитализации и неблагоприятных исходов. Ведение пациентов

в амбулаторных условиях требует не меньше внимания, чем лечение в стационаре. Принципы рациональной терапии включают не только эмпирический выбор максимально эффективного и безопасного антибиотика, активного в отношении ключевых возбудителей ВП, но и назначение препарата в оптимальной для конкретного пациента форме, чтобы обеспечить удобство приема и высокую приверженность терапии. Пероральный прием антибактериальных препаратов является преимуществом для амбулаторной практики. Диспергируемые таблетки – относительно новый подход в системах доставки лекарств, которые в настоящее время все более востребованы и помогают повысить уровень приверженности пациентов терапии, прежде всего за счет некоторого снижения стоимости и упрощения приема, особенно в педиатрии и гериатрии. Быстрое всасывание, быстрое начало действия и снижение потери терапевтических свойств являются основными преимуществами этой лекарственной формы.



Поступила / Received 20.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2024

Принята в печать / Accepted 11.03.2024

## Список литературы / References

- Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Chalmers JD, Menéndez R, Wunderink RG, van der Poll T. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>.
- Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, Gabarrus A, Ranzani OT, Polverino E et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS ONE*. 2018;13:e0191721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191721>.
- Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D, Garcia-Somoza D, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):567.e1–e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.015>.
- Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, Garcia-Vidal C, Gabarrus A, Ceccato A et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702215. <https://doi.org/10.1183/13993003.02215-2017>.
- Chen J, Li X, Wang W, Jia Y, Lin F, Xu J. The prevalence of respiratory pathogens in adults with community-acquired pneumonia in an outpatient cohort. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2335–2341. <https://doi.org/10.2147/IDR.S213296>.
- Fujikura Y, Somekawa K, Manabe T, Horita N, Takahashi H, Higa F et al. Aetiological agents of adult community-acquired pneumonia in Japan: systematic review and meta-analysis of published data. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001800. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001800>.
- Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurensen IF et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):817–823. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1214>.
- Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020;37(4):1302–1318. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01248-7>.
- Sahuquillo-Arce JM, Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1472–1479. <https://doi.org/10.1111/resp.12851>.
- Harris AM, Beekmann SE, Polgreen PM, Moore MR. Rapid urine antigen testing for Streptococcus pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia: clinical use and barriers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:454–457. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.05.008>.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–79. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>.
- Song JH, Thamlikitkul V, Hsueh PR. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia amongst adults in the Asia-Pacific region. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2):108–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.02.017>.
- Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;14(10):e852–e856. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.2262>.
- Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):1086–1093. <https://doi.org/10.1164/rccm.200603-3500C>.
- Blazquez RM, Espinosa FJ, Martínez-Toldos CM, Alemany L, García-Orenes MC, Segovia M. Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of Legionella pneumonia in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:488–491. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-1361-3>.
- Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Рачина СА, Руднов ВА и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. 2021. 133 с. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf).
- Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):985–995. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0079OC>.
- Cao B, Ren LL, Zhao F, Gonzalez R, Song SF, Bai L et al. Viral and Mycoplasma pneumoniae community-acquired pneumonia and novel clinical outcome evaluation in ambulatory adult patients in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(11):1443–1448. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1003-2>.
- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3).
- Mandell LM, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl. 2):S27–S72. <https://doi.org/10.1086/511159>.
- Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, Naucner P, Nilsson AC, Spindler C et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(4):247–272. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1399316>.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
- Rouze A, Martin-Loeches I, Povoja P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):188–198. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>.

24. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. 2023. 250 с. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf).
25. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023;49(6):615–632. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>.
26. Bjarnason A, Westin J, Lindh M, Andersson LM, Kristinsson KG, Löve A et al. Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia: A population-based study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy010. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy010>.
27. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res*. 2020;151(4):287–302. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_1678\\_19](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1678_19).
28. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377–382. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>.
29. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, Magrini N. Classifying antibiotics in the WHO essential medicines list for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):18–20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30724-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30724-7).
30. Bodey GP, Nance J. Amoxicillin: in vitro and pharmacological studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972;1(4):358–362. <https://doi.org/10.1128/AAC.1.4.358>.
31. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289(1036):321–331. <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>.
32. Jaurin B, Grundstrom T. ampC cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of beta-lactamases of the penicillinase type. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(8):4897–4901. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.8.4897>.
33. Ouellette M, Bissonnette L, Roy PH. Precise insertion of antibiotic resistance determinants into Tn21-like transposons: nucleotide sequence of the OXA-1 beta-lactamase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(21):7378–7382. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.21.7378>.
34. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of {beta}-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(6):1050–1051. <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>.
35. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(1):121–126. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm111>.
36. Hannan PA, Khan JA, Khan A, Safiullah S. Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. *Indian J Pharm Sci*. 2016;78(1):2–7. Available at: <https://www.ijpsonline.com/articles/oral-dispersible-system-a-new-approach-in-drug-delivery-system.pdf>.
37. Bradoo R, Shahani S, Poojary S, Deewan B, Sudarshan S. Fast dissolving drug delivery systems. *JAMA India*. 2001;4(10):27–31.
38. Sourgens H, Steinbrede H, Verschoor JSC, Bertola MA, Rayer B. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39(2):75–82. <https://doi.org/10.5414/cpp39075>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Г. Белоцерковская

Написание текста – Ю.Г. Белоцерковская, И.П. Смирнов

Обзор литературы – А.Г. Романовских

Редактирование – И.П. Смирнов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Г. Романовских

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia G. Belotserkovskaya

Text development – Yulia G. Belotserkovskaya, Igor P. Smirnov

Literature review – Anna G. Romanovskikh

Editing – Igor P. Smirnov

Approval of the final version of the article – Anna G. Romanovskikh

#### Информация об авторах:

**Белоцерковская Юлия Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [belo-yuliya@yandex.ru](mailto:belo-yuliya@yandex.ru)

**Романовских Анна Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**Смирнов Игорь Павлович**, ассистент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

#### Information about the authors:

**Yulia G. Belotserkovskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [belo-yuliya@yandex.ru](mailto:belo-yuliya@yandex.ru)

**Anna G. Romanovskikh**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

**Igor P. Smirnov**, Assistant of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

# Знания и предпочтения врачей в вопросах фармакотерапии беременных с инфекциями дыхательных путей: исследование РИКАР

Р.А. Бонцевич<sup>1,2,3,✉</sup>, dr.bontsevich@gmail.com, А.А. Рябчикова<sup>2</sup>, Т.И. Баламутова<sup>4</sup>, О.В. Цыганкова<sup>5,6</sup>, О.Г. Компаниец<sup>7</sup>, Г.Г. Кетова<sup>8</sup>, В.О. Богданова<sup>9,10</sup>, Г.А. Батищева<sup>11</sup>, В.А. Невзорова<sup>12</sup>, И.М. Мартыненко<sup>12</sup>, Н.А. Чухарева<sup>13</sup>, С.П. Пахомов<sup>14</sup>, М.Л. Максимов<sup>3,10,15</sup>

<sup>1</sup> Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1

<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>3</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

<sup>4</sup> Медицинский центр «Промедика»; 308036, Россия, Белгород, ул. Щорса, д. 48а

<sup>5</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

<sup>6</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической терапии – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

<sup>7</sup> Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

<sup>8</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

<sup>9</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

<sup>10</sup> Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>11</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

<sup>12</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

<sup>13</sup> «КДФ-Запад» (Клиника Фомина); 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 15а

<sup>14</sup> Курский государственный медицинский университет; 305004, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

<sup>15</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

**Введение.** К наиболее распространенной экстрагенитальной патологии во время беременности относят инфекции верхних и нижних дыхательных путей (ИВДП и ИНДП), которые при отсутствии лечения могут приводить к развитию акушерской и перинатальной патологии. Актуально проведение фармакоэпидемиологических исследований с оценкой предпочтений специалистов в вопросах терапии беременных и отношения к вакцинации в условиях реальной клинической практики.

**Цель.** Проанализировать подходы к фармакотерапии ИВДП и ИНДП у беременных, оценить соответствие назначаемых препаратов действующим клиническим рекомендациям и стандартам лечения.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в 2018–2022 гг. с помощью метода анонимного анкетирования в семи регионах России.

**Результаты и обсуждение.** Проанкетировано 227 врачей из семи регионов России, 66,8% из них составили врачи-терапевты, 33,2% – врачи акушеры-гинекологи. Данное исследование выявило, что знания врачей в вопросах рационального применения antimicrobных препаратов (АМП) у беременных находятся на недостаточном уровне. Лучшие результаты респонденты показали в вопросах применения АМП при лечении пневмонии: в 78,7% анкет была выбрана корректная тактика. Худшие результаты показаны при ответе на вопрос о целесообразности назначения АМП при ИВДП, лечении трахеита и бронхита (выбор 40,3–67,7% респондентов являлся некорректным). Всего 57,7% респондентов понимают важность вакцинопрофилактики среди беременных.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования показали, что выбор лекарственных препаратов для терапии ИВДП и ИНДП, в частности АМП, для амбулаторной терапии беременных женщин в ряде ситуаций не в полной мере соответствует действующим в нашей стране клиническим рекомендациям. Кроме того, особенно тревожно, что часть врачей допускает для назначения препараты, которые небезопасны для беременных либо не имеют необходимой доказательной базы или показаний к применению.

**Ключевые слова:** лечение беременных, грипп, острые респираторные заболевания, вакцинация, пневмония, трахеит, бронхит, antimicrobные препараты

**Для цитирования:** Бонцевич РА, Рябчикова АА, Баламутова ТИ, Цыганкова ОВ, Компаниец ОГ, Кетова ГГ, Богданова ВО, Батищева ГА, Невзорова ВА, Мартыненко ИМ, Чухарева НА, Пахомов СП, Максимов МЛ. Знания и предпочтения врачей в вопросах фармакотерапии беременных с инфекциями дыхательных путей: исследование РИКАР. *Медицинский совет.* 2024;18(9):184–192. <https://doi.org/10.21518/ms2024-052>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Physicians' knowledge and preferences regarding pharmacotherapy of pregnant women with respiratory tract infections: research PIKAP

Roman A. Bontsevich<sup>1,2,3✉</sup>, dr.bontsevich@gmail.com, Alina A. Ryabchikova<sup>2</sup>, Tatiana I. Balamutova<sup>4</sup>, Oksana V. Tsygankova<sup>5,6</sup>, Olga G. Kompaniets<sup>7</sup>, Galina G. Ketova<sup>8</sup>, Valeriya O. Bogdanova<sup>9,10</sup>, Galina A. Batisheva<sup>11</sup>, Vera A. Nevzorova<sup>12</sup>, Irina M. Martynenko<sup>12</sup>, Natalia A. Chukhareva<sup>13</sup>, Sergey P. Pakhomov<sup>14</sup>, Maxim L. Maximov<sup>3,10,15</sup>

<sup>1</sup> Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia

<sup>2</sup> Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

<sup>3</sup> Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>4</sup> LLC Promedica; 48a, Shchors St., Belgorod, 308036, Russia

<sup>5</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>6</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

<sup>7</sup> Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

<sup>8</sup> South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

<sup>9</sup> Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

<sup>10</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>11</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

<sup>12</sup> Pacific State Medical University; 2, Ostriakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

<sup>13</sup> Fomin Women's Health Clinic; 15a, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia

<sup>14</sup> Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305004, Russia

<sup>15</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

**Introduction.** The most common extragenital pathology during pregnancy includes upper and lower respiratory tract infections (URTI and LRTI), which, if left untreated, leading to obstetric and perinatal pathology. It is relevant to conduct pharmacoepidemiological studies assessing the preferences of specialists regarding the treatment of pregnant women and attitudes towards vaccination in real clinical practice.

**Aim.** To analyze approaches to pharmacotherapy of URTI and LRTI in pregnant women, evaluate the compliance of prescribed drugs with current clinical recommendations and treatment standards.

**Materials and methods.** The study was conducted from 2018 to 2022 using an anonymous questionnaire method in seven regions of Russia.

**Results and discussion.** A total of 227 physicians from seven regions of Russia were surveyed, with 66.8% being internal medicine doctors and 33.2% obstetrician-gynecologists. This study revealed that physicians' knowledge regarding the rational use of antimicrobial drugs (AMD) in pregnant women is insufficient. Respondents showed better results in the use of AMD in the treatment of pneumonia, with 78.7% of surveys indicating correct tactics. The worst results were observed in answering the question about the appropriateness of prescribing AMD for URTI, tracheitis, and bronchitis (40.3% to 67.7% of respondents made incorrect choices). Overall, 57.7% of respondents understand the importance of vaccination among pregnant women.

**Conclusion.** The results of the conducted study indicate that the choice of drugs for the therapy of URTI and LRTI, especially AMD, for outpatient treatment of pregnant women in some situations does not fully correspond to the current clinical recommendations in our country. Moreover, it is particularly concerning that some physicians prescribe drugs that are unsafe for pregnant women or lack the necessary evidence base or indications for use.

**Keywords:** treatment of pregnant women, influenza, acute respiratory diseases, vaccination, pneumonia, tracheitis, bronchitis, antimicrobial drugs

**For citation:** Bontsevich RA, Ryabchikova AA, Balamutova TI, Tsygankova OV, Kompaniets OG, Ketova GG, Bogdanova VO, Batisheva GA, Nevzorova VA, Martynenko IM, Chukhareva NA, Pakhomov SP, Maximov ML. Physicians' knowledge and preferences regarding pharmacotherapy of pregnant women with respiratory tract infections: research PIKAP. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):184–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-052>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Большинство респираторных инфекций имеют вирусную этиологию, представителями которой являются более двухсот различных видов вирусов: грипп, коронавирусы, риновирусы, аденовирус, респираторно-синцитиальный

вирус и др. В период беременности ОРВИ (острые респираторные вирусные заболевания) наблюдаются примерно у 7–8% женщин. (В некоторых источниках имеются данные до 30%). Беременные являются группой высокого риска по неблагоприятному течению ОРВИ. Острый инфекционный процесс в I триместре беременности оказывает

прямое токсическое влияние на плод вплоть до его гибели. Отмечают формирование пороков развития (при инфицировании в I триместре беременности – от 1 до 10%), внутриутробное инфицирование плода, плацентарную недостаточность с формированием задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и хронической гипоксии плода. При осложненном течении гриппа у рожениц чаще наблюдаются преждевременные роды и самопроизвольное прерывание беременности [1–4].

Лечение осложнений гестации осуществляется в зависимости от триместра беременности. В I триместре лечение ОРВИ симптоматическое. В дальнейшем осуществляется тщательное наблюдение за развитием беременности, формированием и ростом плода. При развитии осложнений ОРВИ (пневмония, отит, синусит) применяют этиотропную антибактериальную, противовирусную, противовоспалительную и в некоторых ситуациях иммуностимулирующую терапию. При бактериальной инфекции применяют АМП с учетом возможного вредного влияния на плод. При необходимости проводят лечение угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности по рекомендуемым схемам. Человеческий интерферон- $\beta$  используют при тяжелых, неконтролируемых вирусных заболеваниях. Интерферон- $\beta$ 1a и интерферон- $\beta$ 1b можно назначать до и во время беременности. Иммуноглобулины применяют по различным показаниям для матери и плода: например, при дефиците антител, инфекционных заболеваниях (особенно для профилактики), аутоиммунных заболеваниях (для лечения заболеваний матери) и лечении патологии плода, включая блокаду проводящей системы сердца плода в результате красной волчанки у матери [1–5].

**Цель** исследования – проанализировать врачебные предпочтения и подходы к фармакотерапии ИВДП и ИНДП у беременных, оценить соответствие назначаемых препаратов действующим клиническим рекомендациям и стандартам лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2018–2022 гг. с помощью метода анонимного анкетирования в семи регионах России (Белгородская, Воронежская, Московская, Новосибирская, Сахалинская, Челябинская области и Краснодарский край). Авторское полное название исследования – The study of physicians' knowledge in antimicrobials usage in pregnant women, сокращенное – PIKAP (регистрация исследования не проводилась в реестрах исследований на международных порталах клинических исследований и в МЗ РФ). В практической медицине лечением инфекционных заболеваний беременных занимаются разные специалисты, поэтому в данном исследовании принимали участие специалисты терапевтического профиля и акушеры-гинекологи. Оригинальная анкета включала в себя 15 вопросов открытого типа. Врачей просили не использовать Интернет и другие источники информации при ответе на вопросы анкеты. При заполнении анкеты врачам предложено было указать место работы, специальность, стаж работы, вид оказываемой помощи (стационарно или

амбулаторно). К части анкеты, содержащей вопросы по тактике ведения беременных с ИВДП и ИНДП, относились вопросы №11–15, они и представлены в данной работе:

■ Вопрос 11 (по тексту статьи далее – вопрос №1): какие ЛС с антибактериальными и/или противовирусными свойствами Вы применяете для лечения следующих инфекций верхних дыхательных путей у беременных – ОРВИ, ринит, фарингит, ларингит?

■ Вопрос 12 (далее – вопрос №2): какие АМП Вы применяете для лечения следующих инфекций дыхательных путей (трахеит, бронхит) у беременных?

■ Вопрос 13 (далее – вопрос №3): какие АМП Вы применяете для лечения пневмонии у беременных?

■ Вопрос 14 (далее – вопрос №4): рекомендуете ли Вы вакцинацию от гриппа беременным?

■ Вопрос 15 (далее – вопрос №5): назначаете ли Вы при гриппе беременным препараты группы ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир и т. п.)?

Рациональность выбора антибактериальных препаратов была оценена на основании актуальных (на момент исследования) клинических рекомендаций, стандартов лечения. Для ряда вопросов и ситуаций в связи с отсутствием единых научных рекомендаций в обсуждении результатов указаны только полученные данные, без оценки «верно» – «неверно». Вся информация, внесенная в анкету, включали в электронную таблицу данных и обрабатывали с помощью прикладных программ Microsoft Excel, применены показатели описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняло участие 227 человек, из которых 66,8% составили врачи-терапевты, 33,2% – врачи акушеры-гинекологи. По виду оказываемой ими помощи распределение было следующим: врачи амбулаторно звена – 38,2%, стационарная помощь – 54,5%, а 7,3% специалистов работали одновременно амбулаторно и в стационаре. Стаж работы по специальности менее 5 лет был у 36,1% врачей, от 5–10 лет – у 13,5%, от 10–20 лет – у 20% и более 20 лет – у 30,3%. По территориальному распределению самой многочисленной группой оказались врачи Новосибирской (32,2%) и Белгородской областей (17,2%). Участие в исследовании принимали доктора Краснодарского края (14,1%), Челябинской (12,3%), Московской (5,7%), Сахалинской (7%) и Воронежской областей (11,5%) (рис.).

На вопрос №1 анкеты о назначении АМП и/или противовирусных препаратов для лечения ИВДП у беременных был получен 181 ответ (79,7% от всех анкет). Из них указали, что назначают данные препараты 40,3% респондентов, не назначают – 59,7%.

Раздел ответа «Системные АМП» отметили 68 врачей (37,6%), но при этом реально указали системные АМП – 65 специалистов (35,9%), ряд ответов включал ингибиторы нейраминидазы и интерфероны. Раздел «Местные АМП» заполнили 37 (20,4%) врачей. Среди препаратов, подходящих под эту категорию, авторы оставили 24 (13,3%) ответа и сочли некорректным включение респондентами в ответ интерферонов.

Раздел «Противовирусные ЛС» заполнил 101 врач (55,8%), но с учетом указанных в вышеупомянутых разделах ингибиторов нейраминидазы и интерферонов всего 103 (56,9%) специалиста указали ЛС данной группы.

Среди системных АМП в ответах преобладала группа бета-лактамов антибиотиков (пенициллины – 38,9%, ингибиторзащищенные пенициллины (ИЗП) – 27,4%, цефалоспорины (ЦФ) – 8,4%); макролиды стали препаратами выбора в 16,8% случаев и фторхинолоны (ФХ) в 1,1% (назначение данной группы следует считать некорректным, т. к. эти ЛС (лекарственные средства) относятся к категории С классификации FDA – препараты могут применяться в весьма ограниченных случаях (по жизненным показаниям), а по инструкции в РФ – являются запрещенными к применению). Сводные данные приведены в *табл. 1* и *б.*

Местные антисептики врачи выбирали в 16,3% случаев. Наиболее часто из местных АМП в виде различных спреев и пастилок для горла, капель и спреев для носа отмечали следующие медикаментозные средства: бензидамина гидрохлорид – 23,8%, бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмоний – 11,9%, гексэтидин, амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт, грамицидин, цетилпиридиния хлорид и хлоргексидин по 4,8% каждый, амбазона моногидрат и мяты перечной масло + сульфаниламид + сульфатиазол + тимол + эвкалипта прутовидного листьев масло по 2,4% (*табл. 2*).

● **Рисунок.** Доля участвующих регионов в исследовании, % (n = 227)

● **Figure.** Share of regions participating in the study, % (n = 227)



● **Таблица 1.** Структура указанных системных антимикробных препаратов на вопрос о подходах к лечению инфекций верхних дыхательных путей у беременных

● **Table 1.** Pattern of systemic antimicrobial drugs specified in response to a question about approaches to the treatment of upper respiratory infections in pregnant women

Системные АМП	Частота упоминания	Доля от всех ЛС
Пенициллины	50,7%	38,9%
ИЗП	35,6%	27,4%
Макролиды	21,9%	16,8%
ЦФ	11,0%	8,4%
Интерфероны	6,8%	5,3%
Ингибиторы нейраминидазы	2,7%	2,1%
ФХ	1,4%	1,1%

Примечание. АМП – антимикробные препараты; ИЗП – ингибиторзащищенные аминопенициллины; ЦФ – цефалоспорины; ФХ – фторхинолоны.

Среди противовирусных препаратов наиболее часто указывали «препараты интерферона» (38,5%), отдельно интерферон  $\alpha$ -2b – 26,2%, ингибиторы нейраминидазы (занамивир, осельтамивир) – (35,4%), умифеновир – 18,5%. Также врачи выбирали противовирусные средства гомеопатического типа (антитела к гамма-интерферону человека) в 0,8% случаев (*табл. 3*). Кроме того, в 13,7% случаях респонденты отметили группу «другое». Среди них 7,1% составили дезоксирибонуклеат натрия, муколитики – 21,8%, симптоматическое лечение (промывания носа солевыми растворами, парацетамол, пастилки для горла) – 68,8%, фитосборы – 9,4%.

Согласно клиническим рекомендациям применение АМП системного действия при неосложненных ОРВИ, в т. ч. при наличии ринита, ларингита, в течение до 10–14 дней не рекомендуется [6]. Таким образом, выбор этой группы препаратов респондентами является нерациональным.

Пациенты с ОРВИ легкой степени не нуждаются в специфическом лечении, т. к. заболевание разрешается самостоятельно. Пациентам, у которых установлена этиология ОРВИ (например, вирус гриппа), рекомендовано

● **Таблица 2.** Структура указанных местных антимикробных препаратов на вопрос о подходах к лечению инфекций верхних дыхательных путей у беременных

● **Table 2.** Pattern of topical antimicrobial drugs specified in response to a question about approaches to the treatment of upper respiratory infections in pregnant women

АМП	Частота упоминания	Доля от всех ЛС
Интерферон альфа-2b	15,1%	26,2%
Бензидамина гидрохлорид	13,7%	23,8%
Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний	6,8%	11,9%
Дезоксирибонуклеат натрия	по 4,1%	по 7,1%
Гексэтидин, амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт, грамицидин, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин	по 2,7%	по 4,8%
Амбазона моногидрат, мяты перечной масло + сульфаниламид + сульфатиазол + тимол + эвкалипта прутовидного листьев масло	по 1,4%	по 2,4%

Примечание. АМП – антимикробные препараты.

● **Таблица 3.** Структура указанных противовирусных и гомеопатических препаратов на вопрос о подходах к лечению инфекций верхних дыхательных путей у беременных

● **Table 3.** Pattern of antiviral and homeopathic medicines specified in response to a question about approaches to the treatment of upper respiratory infections in pregnant women

Противовирусные	Частота упоминания	Доля от всех ЛС
Интерфероны	68,5%	38,5%
Ингибиторы нейраминидазы	63%	35,4%
Умифеновир	32,9%	18,5%
Лизаты бактерий	5,5%	3,1%
Антитела к гамма-интерферону человека	по 1,4%	по 0,8%

назначение противовирусных препаратов для прекращения репликации вирусов. Препараты интерферонов не входят в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике ОРВИ, в отечественных рекомендациях разрешено применять назальные формы. Безопасность применения препаратов антител к гамма-интерферону у беременных и в период лактации не изучалась [1, 2, 6].

Пациентам с ОРВИ и признаками фарингита рекомендована терапия местными средствами в виде полосканий, инсуффаций, ингаляций, таблеток и пастилок для рассасывания с целью уменьшения местного воспаления, выраженности болевого синдрома, профилактики вторичного инфицирования поврежденной слизистой ротоглотки [6].

При ответе на вопрос №2 анкеты о возможном назначении АМП для лечения трахеитов и бронхитов у беременных 67,7% респондентов указали, что назначают АМП, не назначают – 32,3%. Препаратами выбора стали аминопенициллины (38,6%), ЦФ (24,6%), ИЗП (24%), макролиды (9,9%). В ряде анкет препаратами выбора отмечены фитопрепараты (2,3%) и противовирусные препараты (0,6%), но без указания конкретного средства. К «альтернативным АМП» отнесли макролиды (53,2%), ЦФ (25,5%), аминопенициллины (17%), ФХ и карбапенемы поровну в 2,1% случаев. Группу «другое» из АМП составили следующие: макролиды и ванкомицин в 2,7%, ФХ в 8,1%. Также врачи отмечали фитопрепараты – 10,8%, муколитики – 27%, бронхолитический препарат (ипратропия бромид + фенотерол) – 13,5%, гомеопатические средства (антитела к брадикинину, гистамину, морфину аффинно очищенные) и глюкокортикостероиды для ингаляционного применения – оба препарата по 2,7% (табл. 4).

Согласно клиническим рекомендациям целесообразно не применять АМП у пациентов с острым трахеитом и бронхитом, а также с хроническим бронхитом (ХБ) вне

● **Таблица 4.** Структура указанных антимикробных препаратов и/или противовирусных препаратов на вопрос о подходах к лечению трахеитов и бронхитов у беременных

● **Table 4.** Pattern of antimicrobial and/or antiviral drugs specified in response to a question about approaches to the treatment of upper respiratory infections in pregnant women

Группы АМП	Препараты выбора		Альтернативные АМП	
	Частота упоминания	Доля	Частота упоминания	Доля
ПЕН (амоксциллин)	49,3%	38,6%	6%	17%
ЦФ	31,3%	24,6%	9%	25,5%
ИЗП	30,6%	24%		
Макролиды	12,7%	9,9%	18,7%	53,2%
Фитопрепараты	3%	2,3%		
Карбапенемы			0,8%	2,1%
ФХ			0,8%	2,1%
Противовирусные	0,8%	0,6%		

Примечание. АМП – антимикробные препараты; ИЗП – ингибиторозащитные аминопенициллины; ЦФ – цефалоспорины; ФХ – фторхинолоны.

обострения – для сокращения риска селекции антибиотикорезистентности и развития нежелательных лекарственных реакций. Назначение антибактериальных препаратов рекомендуется у пациентов с I и II типами обострения хронического бронхита по Anthonisen для лечения обострения с наибольшей эффективностью [7]. Таким образом, ответ 67,7% респондентов нерационален, если это не фаза обострения хронического заболевания. Назначение ФХ можно считать нерациональным и небезопасным: этот ЛП относится к категории С классификации FDA (препарат может применяться по соотношению «потенциальный риск/возможная польза»), а по инструкции в РФ – является запрещенным к применению.

При обострении ХБ у пациентов без факторов риска рекомендуется назначение амоксициллина или пероральных цефалоспоринов III поколения (цефдиторен, цефподоксим, цефиксим) для лечения обострения с наибольшей эффективностью. Пациентам с ХБ и продуктивным кашлем рекомендуется симптоматическая терапия муколитическими препаратами (амброксол, бромгексин, ацетилцистеин), которые назначаются в терапевтических дозах [7].

Вопрос №3 относился к тактике назначения антибактериальных препаратов при пневмонии у беременных. Препаратами выбора были указаны аминопенициллины (33,5%), ЦФ (30,3%), ИЗП (20,2%), макролиды (10,1%), азитромицин (5%), ФХ (0,9%). К альтернативным АМП были отнесены ЦФ (51,6%), макролиды (14,1%), ИЗП (10,9%), джозамицин (7,8%), азитромицин (6,3%), карбапенемы (4,7%), монобактамы (3,1%), кларитромицин (1,6%). В группе «другое» из АМП были указаны: аминопенициллины, макролиды и ЦФ по 5% случаев, муколитики (15%), фитопрепараты (50%), иммуномодулирующий препарат (лизаты бактерий) в 20% (табл. 5).

● **Таблица 5.** Структура указанных антимикробных препаратов на вопрос о подходах к лечению пневмонии у беременных

● **Table 5.** Pattern of antimicrobial drugs specified in response to a question about approaches to the treatment of pneumonia in pregnant women

Группы АМП	Препараты выбора		Альтернативные АМП	
	Частота упоминания	Доля	Частота упоминания	Доля
Аминопенициллины	45,9%	33,5%		
ЦФ	41,5%	30,3%	20,8%	51,6%
ИЗП	27,7%	20,2%	4,4%	10,9%
Макролид	13,8%	10,1%	5,7%	14,1%
Азитромицин	6,9%	5%	2,5%	6,3%
Кларитромицин			0,6%	1,6%
Джозамицин			3,1%	7,8%
ФХ	1,3%	0,9%		
Карбапенем			1,9%	4,7%
Монобактам			1,3%	3,1%

Примечание. АМП – антимикробные препараты; ИЗП – ингибиторозащитные аминопенициллины; ЦФ – цефалоспорины; ФХ – фторхинолоны.

В соответствии с клиническими рекомендациями всем пациенткам с диагнозом «внебольничная пневмония» обязательно рекомендуется назначение АМП системного действия в как можно более короткие сроки (оптимально – не позднее 8 ч с момента верификации диагноза) для улучшения прогноза. Стартовую антимикробную терапию рекомендуется назначать эмпирически с учетом факторов, определяющих спектр потенциальных возбудителей и профиль антибиотикорезистентности. Учитывая клинические рекомендации [8] и классификацию FDA, препаратами выбора являются:

- при нетяжелой внебольничной пневмонии у пациентов без факторов риска – оральные аминопенициллины (амоксциллин);
- при атипичных пневмониях (вызванных внутриклеточными возбудителями, такими как микопlasма, хламидия, легионелла) – макролиды (предпочтение отдается азитромицину, т. к. он относится к категории В классификации FDA (препарат может применяться при наличии показаний к применению)) [9];
- при нетяжелых внебольничных пневмониях при наличии факторов риска антибиотикорезистентности (сопутствующие заболевания и/или прием АМП за последние 3 мес. два и более дня) – амоксициллин/клавуланат, оральные ЦФ III поколения (цефдиторен);
- при пневмониях тяжелого течения, наличии данных микробиологической диагностики, особых факторов риска (алкоголизм, муковисцидоз, бронхоэктазы) возможно назначение иных и специальных групп АМП – антисинегнойные бета-лактамы АМП, аминогликозиды, нитроимидазолы, ванкомицин, меропенем и иные, в т. ч. запрещенные, но применяемые по жизненным показаниям [8].

Из всех выбранных респондентами ответов назначение ФХ (0,9%) является потенциально небезопасным, исключение – назначение по жизненным показаниям. Выбор остальных АМП можно считать обоснованным, т. к. они являются препаратами выбора и относятся к категории В классификации FDA (препарат может применяться при наличии показаний к применению). Исключения составляют кларитромицин, имипенем и аминогликозиды, которые относятся к категории С классификации FDA (препараты могут применяться в весьма ограниченных случаях, по жизненным показаниям). Однако частой практикой является нерациональное назначение парентеральных форм системных АМП при нетяжелых ВП [8, 10].

Сводные данные по вопросам 1–3 приведены в *табл. 6*.

- **Таблица 6.** Позиция врачей в вопросах назначения antimicrobial препаратов для лечения инфекций дыхательных путей у беременных
- **Table 6.** Physicians' opinion on prescription of antimicrobial drugs to treat respiratory infections in pregnant women

Позиция врачей	Назначение АМП для лечения инфекций верхних дыхательных путей у беременных – ОРВИ, ринит, фарингит, ларингит (вопрос 1)		Назначение АМП для лечения трахеита и бронхита у беременных (вопрос 2)		Назначение АМП для лечения пневмонии у беременных (вопрос 3)	
	Количество ответов	Доля ответа (%)	Количество ответов	Доля ответа (%)	Количество ответов	Доля ответа (%)
Назначаю АМП	73	40,3	134	67,7	159	78,7
Не назначаю АМП	108	59,7	64	32,3	43	21,3

Примечание. АМП – antimicrobial препараты.

При ответе на вопрос №4 респондентам предлагалось ответить: рекомендуете ли Вы вакцинацию от гриппа беременным? Результаты распределились с небольшим перевесом в сторону назначения вакцинации: «да» ответили 57,7% и 42,3% ответили «нет».

Вакцинация во время беременности применялась еще с XIX в. с целью защиты матери и новорожденного от натуральной оспы, коклюша и столбняка [11]. В нашей стране в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» беременные подлежат иммунизации против гриппа. Американская коллегия акушеров и гинекологов [12] также предлагает позицию максимальной вовлеченности беременных в процесс иммунизации: вакцинация инактивированной вакциной против гриппа может выполняться в II–III триместре гестации (в соответствии с инструкцией к вакцине) и должна проводиться в каждом сезоне гриппа.

Беременность не является противопоказанием к проведению вакцинации от гриппа, напротив, беременные женщины относятся к приоритетной и обязательной группе вследствие повышенного риска развития тяжелой ОРВИ наряду с лицами старше 65 лет, с хроническими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сахарным диабетом, первичными и вторичными иммунодефицитами и др. Вакцинация против сезонного гриппа – это безопасная и наиболее эффективная мера профилактики случаев инфекции, вызываемой вирусами гриппа, в т. ч. с тяжелыми исходами<sup>1</sup>. В настоящее время вакцинация беременных современными инактивированными вакцинами не вызывает каких-либо нежелательных явлений у женщин и не опасна для плода, способствует существенному снижению материнской, эмбриональной, младенческой заболеваемости и смертности, связанных с гриппом [3, 4, 13].

Грипп при беременности опасен развитием осложнений у беременной, самопроизвольными выкидышами (до 20–25%), эмбриофетопатиями (до 3–7%), преждевременными родами (до 16,5%), плацентарной недостаточностью с многоводием (до 8–10%), хронической гипоксией и синдромом задержки роста плода (до 7–10%). Среди младенцев, родившихся от переболевших гриппом женщин, достоверно выше летальность (39 на 1000 против 7 на 1000 рождений детей от неинфицированных гриппом матерей) [14].

<sup>1</sup> Recommendations on influenza vaccination during the 2019–2020 winter season. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2019-3718-43477-61074>.

По данным исследований установлено, что беременные, которые заболели гриппом, требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные; наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в III триместре беременности; >8% госпитализированных беременных требуют проведения интенсивной терапии [15]. Как уже было указано, единственным способом предотвращения возможных осложнений является своевременная вакцинопрофилактика.

Лечение гриппа следует начинать как можно раньше (в течение первых 48 ч заболевания). В связи с тем, что беременные являются группой повышенного риска по развитию тяжелых осложнений, в качестве этиотропной терапии им показано назначение противовирусных препаратов. Наиболее эффективными препаратами являются ингибиторы нейраминидазы (занамивир, осельтамивир) [15]. В клинических исследованиях установлено, что применение препарата осельтамивир для лечения гриппа у беременных не приводит к повышению риска развития осложнений беременности и патологии плода [4, 16].

При ответе на вопрос анкеты №5 предлагалось уточнить возможность назначения при гриппе беременным препарата группы ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир и т.п.). Согласно нашим данным, распределение ответов составило: «да» – 54,9%, «нет» – 36,2%, «другие ЛС» – 8,9%. В последнюю группу входили препараты для вакцинопрофилактики – 33,3%, интерфероны – 38,9%, гомеопатические средства – 11,1% и умифеновир – 16,7%.

При проведении крупного многонационального регистрового исследования не было обнаружено повышенного риска неблагоприятных неонатальных исходов или врожденных пороков развития, связанных с воздействием ингибиторов нейраминидазы во время беременности. Результаты данного исследования подтвердили ранее опубликованные данные о том, что использование ингибиторов нейраминидазы не связано с повышенным риском неблагоприятных исходов для плода или новорожденного [17].

Осельтамивир является селективным ингибитором нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Препарат входит в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Пациентам, которые не относятся к группе повышенного риска развития тяжелого и/или осложненного течения гриппа и у которых имеет место лабораторно подтвержденный грипп или с большой вероятностью подозрительный случай гриппа, протекающий без осложнений, не следует назначать препараты из группы селективных ингибиторов нейраминидазы [18].

Занамивир рекомендуется в случаях резистентности вируса А(Н1N1) к осельтамивиру при отсутствии препарата, беременным и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью [4, 18]. В опубликованных к настоящему времени данных более чем о 2000 женщинах, которые были привиты незадолго до беременности или во время нее, свидетельства токсического действия противогриппозной инактивированной вакцины на развитие плода отсутствуют [5]. Умифеновир, согласно официальной инструкции, противопоказан к применению при беременности, а в клинических рекомендациях отмечено противопоказание только в I триместре беременности. Безопасность применения антител к гамма-интерферону человека у беременных и в период лактации не изучалась.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что выбор ЛС для терапии ИВДП и ИНДП, в частности АМП, для амбулаторной терапии ИНДП и пневмонии у беременных женщин в ряде ситуаций не в полной мере соответствует действующим в нашей стране клиническим рекомендациям: так, указанное врачами назначение АМП в 67,7% при неосложненном бронхите можно считать нерациональным. Кроме того, особенно тревожно, что часть врачей допускает для назначения препараты, которые небезопасны для беременных либо не имеют необходимой доказательной базы или показаний к применению.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости включения в программы обучения медицинских работников (врачей-терапевтов и акушеров-гинекологов) вопросов вакцинопрофилактики инфекционных болезней, в т.ч. и гриппа, а также проводить активную пропагандистскую работу с населением, привлекая средства массовой информации, особенно Интернет и телевидение.

Обучение врачей первичного звена и стационаров рациональному выбору АМП для терапии различных инфекционных нозологий у беременных женщин, наравне с вопросами вакцинопрофилактики, остается актуальной задачей, которая требует особого внимания экспертного медицинского сообщества и целенаправленного вмешательства со стороны всей системы медицинского образования. 

Поступила / Received 22.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2024

Принята в печать / Accepted 12.02.2024

## Список литературы / References

1. Баранов ИИ, Малиновская ВВ, Выжлова ЕН, Семенов ТА. Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у беременных. *Лечащий врач*. 2023;2(26):78–84. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.2.012>.  
Baranov II, Malinovskaya VV, Vyzhlova EN, Semenenko TA. Prevention and treatment of influenza and ARVI in pregnant women. *Lechaschi Vrach*. 2023;2(26):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.2.012>.
2. Панова ИА, Малышкина АИ, Сотникова НЮ, Чаша ТВ. Профилактика гриппа и острых вирусных инфекций у беременных и новорожденных. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;1(1):32–38. Режим доступа: <https://connexio.ru/media/customer/dddf9189-a080-4a5e-b876-b1aa5e65acdc/file/Panova-Malyshkina-article-Grippferon-BHejmlt.pdf>.  
Panova IA, Malyshkina AI, Sotnikova NYu, Chasha TV. Prevention of influenza and acute viral infections in pregnant women and newborns. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;1(1):32–38. (In Russ.) Available at: <https://connexio.ru/media/customer/dddf9189-a080-4a5e-b876-b1aa5e65acdc/file/Panova-Malyshkina-article-Grippferon-BHejmlt.pdf>.
3. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023–24 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2023;72(2):1–25. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7202a1.htm>.
4. Influenza in Pregnancy: Prevention and Treatment: ACOG Committee Statement No. 7. *Obstet Gynecol*. 2024;143(2):e24–e30. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005479>.
5. Schaefer C, Peters P, Miller RK (ed.). *Drugs During Pregnancy and Lactation*. 3<sup>rd</sup> ed. Munich: Elsevier GmbH, Urban and Fischer Verlag; 2015. 876 p.

- Available at: <https://rudiapt.files.wordpress.com/2017/11/drugs-during-pregnancy-and-lactation-3rd-ed-2015.pdf>.
6. 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. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1#doc_a1).
  7. Авдеев СН, Демко ИВ, Зайцев АА, Игнатова ГЛ, Кравченко НЮ, Лещенко ИВ и др. *Хронический бронхит у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/655\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/655_1#doc_a1).
  8. Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Рачина СА, Руднов ВА и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1#doc_a1).
  9. Стецюк ОУ, Андреева ИВ. Актуальные аспекты применения макролидов при беременности и лактации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(1):41–53. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-aspekty-primeneniya-makrolidov-pri-beremennosti-i-laktatsii>. Stetsiuk OU, Andreeva IV. Emerging Concepts in Use of Macrolides in Pregnancy and Lactation. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2010;12(1):41–53. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-aspekty-primeneniya-makrolidov-pri-beremennosti-i-laktatsii>.
  10. Bontsevich RA, Adonina AV, Gavrilova AA, Vovk YR, Maximov ML, Nevzorova VA et al. Rational antimicrobial chemotherapy: assessment of the level of basic knowledge of general practitioners. Final results of the KANT project. *Res Resul Pharm*. 2020;6(3):41–50. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.6.54855>.
  11. Юпатова ЕЮ, Мальцева ЛИ, Юсупова НЗ, Сафина ЛЗ, Игнашина ЕГ, Курманбаева ТЕ и др. К вопросу о вакцинации беременных женщин в контексте пандемии COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(5):656–667. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.170>. Yupatov EYu, Maltseva LI, Yusupova NZ, Safina LZ, Ignashina EG, Kurmanbaev TE et al. To the question on vaccination of pregnant women during COVID-19 pandemic. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):656–667. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.170>.
  12. ACOG Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):e214–e217. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002662>.
  13. Черданцев АП, Костинов МП, Кусельман АИ, Дагиль ЮА, Сависко АА. Поствакцинальный иммунитет к вирусу типа A/California/7/2009(H1N1) v у иммунизированных беременных. *Медицинская иммунология*. 2012;14(6):527–532. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-6-527-532>. Cherdantsev AP, Kostinov MP, Kuselman AI, Dagil YA, Savisko AA. Vaccine-challenged immune resistance toward virus A/California/7/2009(H1N1) v in immunized pregnant woman. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(6):527–532. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-6-527-532>.
  14. Брико НИ, Салтыкова ТС, Герасимов АН, Поздняков АА, Брусина ЕБ, Зуева ЛП и др. Отношение беременных и медицинских работников к вакцинации против гриппа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):55–61. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-55-61>. Briko NI, Saltykova TS, Gerasimov AN, Pozdnyakov AA, Brusina EB, Zueva LP et al. The Attitude of Pregnant Women and Health Workers for Influenza Vaccination. *Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika*. 2017;16(1):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-55-61>.
  15. Баранов ИИ, Арсланян КН, Нестерова ЛА. Грипп у беременных. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения*. 2018;(2):42–51. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-00014>. Baranov II, Arslanyan KN, Nesterova LA. Influenza in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2018;(2):42–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-00014>.
  16. Кисилев ОИ (ред.). *Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных*. СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт»; 2014. 80 с. Режим доступа: <https://www.influenza.spb.ru/files/rrii-influenza-and-pregnancy-guidelines-2014.pdf>.
  17. Graner S, Svensson T, Beau AB, Damase-Michel C, Engeland A, Furu K et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ*. 2017;356:j629. <https://doi.org/10.1136/bmj.j629>.
  18. Бабак СЛ, Горелов АВ, Зайцев АА, Зырянов СК, Климова ЕА, Кравченко ИЭ и др. *Грипп у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749_1).

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.А. Бонцевич

Концепция и дизайн исследования – Р.А. Бонцевич, Н.А. Чухарева

Написание текста – А.А. Рябчикова, Т.И. Баламутова, Р.А. Бонцевич

Сбор и обработка материала – О.В. Цыганкова, О.Г. Компаниец, Г.Г. Кетова, В.О. Богданова, Г.А. Батищева, В.А. Невзорова, И.М. Мартыненко, Н.А. Чухарева, С.П. Пахомов, Р.А. Бонцевич, А.А. Рябчикова, Т.И. Баламутова

Обзор литературы – Т.И. Баламутова, А.А. Рябчикова

Анализ материала – А.А. Рябчикова, Т.И. Баламутова, Р.А. Бонцевич, О.В. Цыганкова, М.Л. Максимов

Статистическая обработка – Т.И. Баламутова, А.А. Рябчикова, Р.А. Бонцевич

Редактирование – А.А. Рябчикова, Т.И. Баламутова, Р.А. Бонцевич, О.В. Цыганкова, Г.А. Батищева, О.Г. Компаниец

Утверждение окончательного варианта статьи – Р.А. Бонцевич

### Contribution of authors:

Concept of the article – Roman A. Bontsevich

Study concept and design – Roman A. Bontsevich, Natalia A. Chukhareva

Text development – Alina A. Ryabchikova, Tatiana I. Balamutova, Roman A. Bontsevich

Collection and processing of material – Roman A. Bontsevich, Alina A. Ryabchikova, Tatiana I. Balamutova, Oksana V. Tsygankova, Olga G. Kompaniets, Galina G. Ketova, Valeriya O. Bogdanova, Galina A. Batisheva, Vera A. Nevzorova, Irina M. Martynenko, Natalia A. Chukhareva, Sergey P. Pakhomov

Literature review – Tatiana I. Balamutova, Alina A. Ryabchikova

Material analysis – Alina A. Ryabchikova, Tatiana I. Balamutova, Roman A. Bontsevich, Oksana V. Tsygankova, Maxim L. Maximov

Statistical processing – Tatiana I. Balamutova, Alina A. Ryabchikova, Roman A. Bontsevich

Editing – Alina A. Ryabchikova, Tatiana I. Balamutova, Roman A. Bontsevich, Oksana V. Tsygankova, Galina A. Batisheva, Olga G. Kompaniets

Approval of the final version of the article – Roman A. Bontsevich

### Информация об авторах:

**Бонцевич Роман Александрович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней №2, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>; [bontsevich@bsu.edu.ru](mailto:bontsevich@bsu.edu.ru)

**Рябчикова Алина Алексеевна**, студент Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0009-0004-8585-6234>; [lina.ryabchikova@gmail.com](mailto:lina.ryabchikova@gmail.com)

**Баламутова Татьяна Игоревна**, врач-терапевт, кардиолог, медицинский центр «Промедика»; 308036, Россия, Белгород, ул. Щорса, д. 48а; <https://orcid.org/0000-0002-3598-7664>; [balamutovati9@mail.ru](mailto:balamutovati9@mail.ru)

**Цыганкова Оксана Васильевна**, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилатической терапии – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; [oksana\\_c.nsk@mail.ru](mailto:oksana_c.nsk@mail.ru)

**Компаниец Ольга Геннадьевна**, к.м.н., главный клинический фармаколог г. Краснодара, доцент кафедры терапии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9449-9241>; [olga-kompaniets1@yandex.ru](mailto:olga-kompaniets1@yandex.ru)

**Кетова Галина Григорьевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-4678-6841>; [galina\\_ketova@mail.ru](mailto:galina_ketova@mail.ru)

**Богданова Валерия Олеговна**, к.м.н., врач – клинический фармаколог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения, Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7762-7854>; [valeriya.bar@mail.ru](mailto:valeriya.bar@mail.ru)

**Батищева Галина Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>; [bat13@mail.ru](mailto:bat13@mail.ru)

**Невзорова Вера Афанасьевна**, д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>; [nevzorova@inbox.ru](mailto:nevzorova@inbox.ru)

**Мартыненко Ирина Михайловна**, к.м.н., доцент, Институт терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5181-0279>; [irina.martynenko11@mail.ru](mailto:irina.martynenko11@mail.ru)

**Чухарева Наталья Александровна**, к.м.н., врач-терапевт, «КДФ-Запад» (Клиника Фомина); 119192, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-1748-2037>; [0330348@gmail.com](mailto:0330348@gmail.com)

**Пахомов Сергей Петрович**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Курский государственный медицинский университет; 305004, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8113-4788>; [pachomw@yandex.ru](mailto:pachomw@yandex.ru)

**Максимов Максим Леонидович**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии Института фармации и медицинской химии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; декан факультета профилатической медицины и организации здравоохранения, Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>; [maksim\\_maksimov@mail.ru](mailto:maksim_maksimov@mail.ru)

### Information about the authors:

**Roman A. Bontsevich**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Mari State University; 1, Lenin St., Yoshkar-Ola, Mari El Republic, 424000, Russia; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>; [bontsevich@bsu.edu.ru](mailto:bontsevich@bsu.edu.ru)

**Alina A. Ryabchikova**, Student of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8585-6234>; [lina.ryabchikova@gmail.com](mailto:lina.ryabchikova@gmail.com)

**Tatiana I. Balamutova**, Cardiologist, Therapist, LLC Promedica; 48a, Shchors St., Belgorod, 308036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3598-7664>; [balamutovati9@mail.ru](mailto:balamutovati9@mail.ru)

**Oksana V. Tsygankova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Emergency Medicine with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Doctors, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; [oksana\\_c.nsk@mail.ru](mailto:oksana_c.nsk@mail.ru)

**Olga G. Kompaniets**, Cand. Sci. (Med.), Chief Clinical Pharmacologist of Krasnodar City, Associated Professor of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9449-9241>; [olga-kompaniets1@yandex.ru](mailto:olga-kompaniets1@yandex.ru)

**Galina G. Ketova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4678-6841>; [galina\\_ketova@mail.ru](mailto:galina_ketova@mail.ru)

**Valeriya O. Bogdanova**, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist of the General Clinical Department, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Associate Professor of the Department of Health Care Organization and Public Health with a course in Health Technology Assessment, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7762-7854>; [valeriya.bar@mail.ru](mailto:valeriya.bar@mail.ru)

**Galina A. Batisheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>; [bat13@mail.ru](mailto:bat13@mail.ru)

**Vera A. Nevzorova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostic, Pacific State Medical University; 2, Ostriakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>; [nevzorova@inbox.ru](mailto:nevzorova@inbox.ru)

**Irina M. Martynenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; 2, Ostriakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5181-0279>; [irina.martynenko11@mail.ru](mailto:irina.martynenko11@mail.ru)

**Natalia A. Chukhareva**, Cand. Sci. (Med.), General Practitioner, Fomin Women's Health Clinic; 15a, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1748-2037>; [0330348@gmail.com](mailto:0330348@gmail.com)

**Sergey P. Pakhomov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305004, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8113-4788>; [pachomw@yandex.ru](mailto:pachomw@yandex.ru)

**Maxim L. Maximov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Professor of the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Dean of the Faculty of Preventive Medicine and Health Care Organization, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>; [maksim\\_maksimov@mail.ru](mailto:maksim_maksimov@mail.ru)

## Кашель на приеме у врача

Г.Р. Шакирова<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, [adeleashakirova02@mail.ru](mailto:adeleashakirova02@mail.ru)

Э.Д. Гизатуллина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-7482-0381>, [gizatullinaelia@yandex.ru](mailto:gizatullinaelia@yandex.ru)

А.С. Бурчагина<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0863-7315>, [burchagina.alina@mail.ru](mailto:burchagina.alina@mail.ru)

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

<sup>3</sup> Городская клиническая больница №16; 420039, Россия, Казань, ул. Гагарина, д. 121

### Резюме

Кашель – распространенный симптом, требующий обращения за медицинской помощью. Спектр заболеваний, при которых встречается кашель, достаточно большой. Это не только пациенты с бронхолегочной патологией, кашель может возникать и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, лор-органов, приеме лекарственных препаратов и ряде других причин. Кашель имеет различные механизмы развития и клинические характеристики. Лечение кашля в первую очередь должно быть направлено на устранение причины кашля, той нозологической формы, которая спровоцировала развитие этого симптома. Однако кашель нередко требует сложной длительной диагностики и персонализированного подхода к терапии. До установления причины хронического кашля и при лечении больных с острым и подострым кашлем часто требуется симптоматическое лечение. При выборе симптоматической терапии кашля необходимо ориентироваться на конкретную клиническую ситуацию и дифференцированно подходить к выбору лекарственных препаратов. Эффективным симптоматическим средством в лечении кашля являются комбинированные препараты, особенно в тех ситуациях, когда у больного одновременно имеется несколько симптомов (кашель, вязкая, трудноотделяемая мокрота, бронхообструкция). Примером такой комбинации являются лекарственные средства, в состав которых входят бромгексин (муколитик), гвайфенезин (муколитик/мукокинетик) и сальбутамол (β<sub>2</sub>-адреномиметик). Препараты обладают синергичным действием, оказывают противокашлевой эффект, улучшают мукоцилиарный клиренс, улучшают реологические свойства бронхиального секрета, снижая избыточный тонус бронхов, что приводит к быстрому очищению бронхов от измененного бронхиального секрета и уменьшению/прекращению кашля.

**Ключевые слова:** кашель, фармакотерапия кашля, противокашлевые препараты, мукоактивные лекарственные средства, симптоматическая терапия

**Для цитирования:** Шакирова ГР, Гизатуллина ЭД, Бурчагина АС. Кашель на приеме у врача. *Медицинский совет.* 2024;18(9):194–200. <https://doi.org/10.21518/ms2024-192>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Cough at the doctor's office

Gulnaz R. Shakirova<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, [adeleashakirova02@mail.ru](mailto:adeleashakirova02@mail.ru)

Elvira D. Gizatullina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-7482-0381>, [gizatullinaelia@yandex.ru](mailto:gizatullinaelia@yandex.ru)

Alina S. Burchagina<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0863-7315>, [burchagina.alina@mail.ru](mailto:burchagina.alina@mail.ru)

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Trakt, Kazan, 420064, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 16; 121, Gagarin St., Kazan, 420039, Russia

### Abstract

Cough is a common symptom that requires medical attention. The range of diseases in which cough occurs is quite large. These are not only patients with bronchopulmonary pathology, cough can also occur in diseases of the gastrointestinal tract, cardiovascular system, diseases of the upper respiratory tract, taking medications and a number of other reasons. Cough has different developmental mechanisms and clinical characteristics. Treatment of cough should be primarily aimed at eliminating the cause of cough, the nosological form that triggered the development of this symptom. However, cough often requires a complex long-term diagnosis and personalized approach to therapy. Symptomatic treatment is often required before the cause of chronic cough is established and for patients with acute and subacute cough. When choosing symptomatic cough therapy, it is necessary to focus on a specific clinical situation and take a differentiated approach to the choice of medications. Combination medications are an effective symptomatic remedy in the treatment of cough, especially in situations where the patient has several symptoms at the same time (cough, viscous, difficult-to-separate sputum, bronchial obstruction). An example of such a combination are drugs that include bromhexine (mucolytic), guaifenesine (mucolytic/mucokinetic) and salbutamol (β<sub>2</sub>-adrenomimetic). The drugs have a synergistic effect, have an antitussive effect, improve mucociliary clearance, improve the rheological properties of bronchial secretions, reducing excessive bronchial tone, which leads to rapid cleansing of the bronchi from altered bronchial secretions and a decrease / cessation of coughing.

**Keywords:** cough, cough pharmacotherapy, antitussive drugs, mucoactive drugs, symptomatic therapy

**For citation:** Shakirova GR, Gizatullina ED, Burchagina AS. Cough at the doctor's office. *Meditinskii Sovet.* 2024;18(9):194–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-192>.

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Кашель входит в группу частых симптомов при обращении к врачам первичного звена, пульмонологам и другим специалистам. У пациентов, страдающих хроническим кашлем, его длительное течение приводит к физическим, социальным и психологическим проблемам, что ухудшает качество жизни [1, 2]. Эпидемиологические исследования, проведенные в 16 европейских странах, показывают, что около 10% населения страдают хроническим сухим и почти столько же продуктивным кашлем [3]. В систематическом обзоре и метаанализе 90 исследований распространенность хронического кашля сильно варьирует в зависимости от географического региона и колеблется от 2 до 18% [4]. Пилотное исследование в Рязанской области показало, что 20,2% опрошенных при обращении за медицинской помощью жаловались на кашель [5]. У 40% взрослых с хроническим кашлем не удается установить причину, или, несмотря на лечение, пациенты имеют постоянный кашель (рефрактерный хронический кашель) [6].

Кашель – это форсированный экспираторный маневр, обычно при закрытых голосовых связках и сопровождающийся характерными звуками. Кашель – защитный рефлекторный акт, играющий большую роль в самоочищении дыхательных путей [7, 8]. Известный американский бронхолог Ch. Jackson назвал кашель «сторожевым псом» легких.

В зависимости от длительности кашля выделяют: острый кашель (продолжительность до 3 нед.), подострый (продолжительность 3–8 нед.), хронический (продолжительность более 8 нед.). По интенсивности выделяют: покашливание, легкий, сильный кашель. По продолжительности: эпизодический, кратковременный или приступообразный и постоянный кашель. В зависимости от факта выделения мокроты: продуктивный (с экспекторацией/выделением мокроты) и непродуктивный (сухой) [9–11].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КАШЛЯ

Кашель – это сложный рефлекс, начинающийся в чувствительных окончаниях блуждающего нерва, которые имеются не только в дыхательных путях, но и во многих других органах: плевре, желудке, наружном слуховом проходе и др. По афферентным путям блуждающего нерва раздражение передается в «кашлевой центр», располагающийся в продолговатом мозге вблизи дыхательного центра, а оттуда по эфферентным двигательным путям спускается к респираторным мышцам грудной клетки, брюшного пресса, диафрагме и мышцам гортани. Существует и высший центр кашля, благодаря которому мы можем произвольно кашлять и задерживать кашель. Он находится в краниальной части моста [12].

Существует несколько типов афферентных вагусных волокон (*рис.*) [12]:

- С-волокна – реагируют на химическое раздражение и эндогенные воспалительные медиаторы. Активация С-волокон, расположенных в верхних дыхательных путях, инициирует кашлевой рефлекс;

- A $\delta$  – кашлевые рецепторы – реагируют на быстрое изменение pH в ткани. Предполагается, что их функция заключается в немедленной защите дыхательных путей от аспирации;

- TRPV1 – ноцицептивный рецептор, участвующий в формировании кашля; реагирует на высокую температуру, низкий pH и капсаицин;

- TRPA1 – кашлевой рецептор, который реагирует непосредственно на холод и различные раздражители, включая табачный дым. Кроме того, рецепторы семейства TRP стимулируются воспалительными медиаторами и некоторыми вирусами. Этим рецепторам принадлежит ведущая роль в формировании кашлевой гиперчувствительности;

- P2X3 – пуриnergические рецепторы, в основном находятся на периферических сенсорных нервах, а также экспрессированы *nucleus tractus solitarius* ствола головного мозга;

- быстро и медленно адаптирующиеся рецепторы – сенсорные волокна, реагирующие на механические раздражители. Они расположены в основном в бронхиолах и, по-видимому, участвуют в кашлевом рефлексе в меньшей степени, чем рецепторы семейства TRP. В формировании кашля ключевую роль также играют брадикинин, гистамин и опиоидные рецепторы [12].

Кашель – один из ведущих симптомов болезней органов дыхания, но он может встречаться и при патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, лор-органов, неврологических заболеваниях, аномалиях развития и ряде других причин. Более 50 различных заболеваний/патологических состояний протекают с возникновением кашля [13–15].

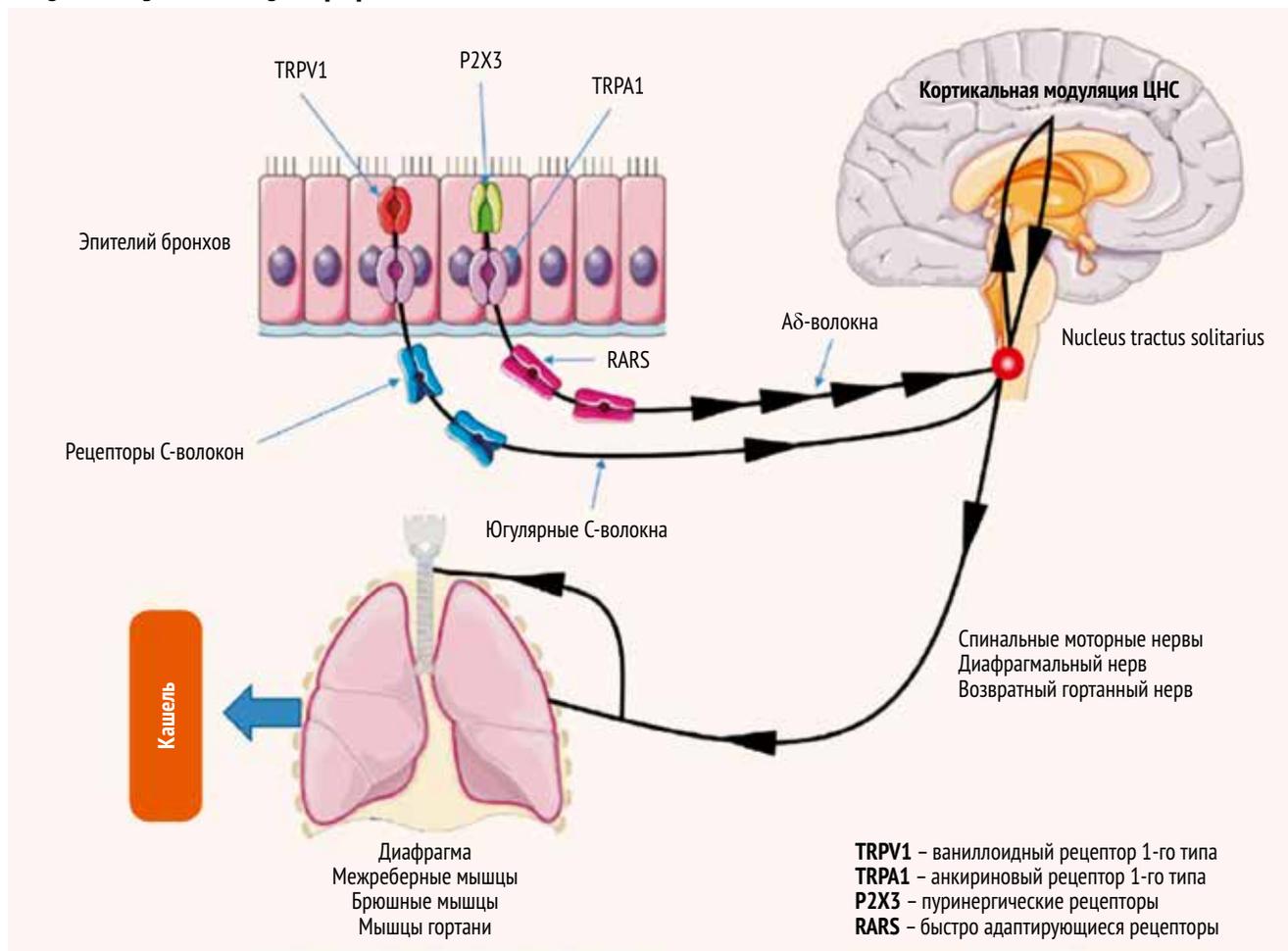
В диагностическом плане необходимо ориентироваться на длительность кашля и его продуктивность, оценивается характер мокроты (слизистая, слизисто-гнойная, гнойная, с кровью), цвет и объем мокроты, ее консистенция (жидкая, слизистая, вязкая), время появления кашля (утро, вечер, ночь, в течение дня), условия возникновения кашля, наличие сопутствующей патологии, прием лекарственных препаратов [16, 17].

Причинами острого кашля чаще всего являются вирусные инфекции верхних дыхательных путей [7, 17]. При ОРВИ кашель может сопровождаться гипертермией, катаральными синдромами. При остром бронхите кашель в первые дни заболевания сухой, мучительный, постепенно становится продуктивным, с выделением мокроты в небольшом количестве обычно слизистого характера. Кашель, как правило, исчезает в течение 2–3 нед. [17]. Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии кашля с мокротой, интоксикации, лихорадки, одышки разной степени выраженности, боли в грудной клетке [16, 17].

Кашель может быть и первым признаком серьезных заболеваний. Кровохарканье, одышка, боль в грудной клетке, сопровождающие острый сухой кашель, требуют исключения жизнеугрожающих состояний (аспирация инородного тела, тромбоэмболия легочной артерии, спонтанный пневмоторакс и др.) и проведения дополнительных методов исследования [7, 17].

Причиной подострого (постинфекционного) кашля является гиперреактивность бронхов. Развитие постинфекционного кашля способно спровоцировать, помимо

● **Рисунок.** Схема кашлевого рефлекса [12]  
 ● **Figure.** Cough reflex diagram [12]



наиболее распространенных респираторных вирусов, вызывающих ОРВИ, и другие патогенные микроорганизмы, такие как микоплазма, хламидии. Также причиной подострого кашля у взрослых может быть инфекция, вызванная *Bordetella pertussis*, при этом заболевание протекает в виде затяжного бронхита с длительным сухим кашлем, нехарактерны выраженные катаральные явления со стороны носа и ротоглотки. Проявление инфекции в виде судорожного кашля у взрослых встречается редко [9, 16, 17].

Хронический продуктивный кашель может встречаться при заболеваниях верхних дыхательных путей, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазах и др. [11, 17, 18]. Непродуктивный хронический кашель наблюдается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой патологией, может быть связан с приемом лекарственных препаратов.

Хронический кашель часто связан с синдромом воспаления верхних дыхательных путей (синдром постназального затекания). Кашлевой синдром верхних дыхательных путей не является самостоятельной нозологической формой. Наиболее частые причины у взрослых: синусит, аллергический и инфекционный риниты, анатомические anomalies полости носа, курение, атрофический ринит. Стекание слизистого отделяемого по задней стенке

носоглотки провоцирует стимуляцию кашлевых рецепторов. Кашель при этом, как правило, малопродуктивный, симптомы усиливаются по утрам, пациенты описывают характерное ощущение секрета на задней стенке глотки, после выделения комочков слизи кашель стихает [11, 17].

Гастроэзофагеальный рефлюкс считается одной из частых причин хронического кашля. Кашель возникает преимущественно днем, непродуктивный или с небольшим количеством слизистой мокроты, больные могут предъявлять жалобы на утреннее першение в горле, чувство жжения в загрудинной области [11]. Надо отметить, что рефлюкс-индуцированный кашель может возникать и при отсутствии желудочно-кишечных симптомов [7, 11]. Недооценка гастроэзофагеально-рефлюксной болезни ведет к неэффективности лечения [7].

При наличии длительного сухого или малопродуктивного кашля с вязкой скудной мокротой, как правило, в ночные часы следует исключить бронхиальную астму. В некоторых случаях (кашлевой вариант бронхиальной астмы) кашель может быть единственным симптомом. Возникает или обостряется при инфекциях дыхательных путей, вдыхании холодного воздуха, пыли или паров. Бронхиальная гиперреактивность, выявляемая в бронхопровокационных тестах, является в данной ситуации основной диагностики [11, 17].

Еще одна причина хронического кашля – бронхоэктазы (необратимые локальные расширения участков бронхиального дерева с деформацией просвета дыхательных путей и нарушением структуры их стенок), встречаются при большой группе заболеваний, но следует подчеркнуть, что ведущим фактором риска развития бронхоэктазов является инфекционная природа. Кашель с выделением мокроты (может отсутствовать при сухих бронхоэктазах) слизистого или гнойного (в период обострения) характера, преимущественно в утренние часы, – ведущий симптом, в ряде случаев возможно развитие кровохарканья. Алгоритм диагностики включает компьютерную томографию, исследование функции внешнего дыхания и др. [11, 19].

На фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в 5–35% встречается сухой, мучительный кашель. Чаще беспокоит в ночное время, купируется в течение недели после прекращения терапии, реже в более длительный срок [11].

Кашель нередко является ранним симптомом рака легкого с центральной локализацией, он может сопровождаться кровохарканьем, болью в груди, необъяснимым снижением массы тела [11, 17].

Интерстициальные заболевания легких проявляются сухим или малопродуктивным кашлем, но основным симптомом является одышка [17].

Основные причины кашля у взрослых представлены в *табл. 1*.

Для своевременной постановки диагноза и правильного выбора лечебной тактики поможет тщательный сбор анамнеза, данные объективного обследования, использование лабораторных (в т. ч. анализ мокроты общеклинический и бактериологический и пр.) и инструментальных (рентгенография органов грудной клетки, по показаниям компьютерная томография, рентгенография придаточных пазух носа, спирометрия, бодиплетизмография, фибробронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия и др.) методов, понимание дифференциально-диагностического ряда заболеваний, которые сопровождаются кашлем [11, 15, 17].

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

Лечение кашля в первую очередь должно быть направлено на устранение причины кашля, той нозологической формы, которая спровоцировала развитие этого симптома [18, 20, 21]. Однако кашель нередко требует сложной длительной диагностики и персонифицированного подхода к терапии. До установления причины хронического кашля и при лечении больных с острым и подострым кашлем часто требуется симптоматическое лечение [22, 23].

Выделяют две группы лекарственных средств, влияющих на кашель: подавляющие кашель (супрессанты) в центральном или периферическом звене и мукоактивные препараты [8, 24].

Противокашлевые препараты центрального действия наркотические (кодеин, этилморфин, димеморфан) обладают выраженным противокашлевым эффектом, угнетая кашлевой центр продолговатого мозга. Их применение

ограниченно, они угнетают дыхательный центр, что может ухудшить состояние больного, вызывают сухость слизистых, привыкание и пристрастие к препарату, сгущение мокроты. Ненаркотические (бутамира та цитрат, глауцин, окселадин, пентоксиверин, декстрометорфан) – не угнетают дыхательный центр, не вызывают привыкания и пристрастия, обладают бронхолитическим эффектом, не влияют на моторику кишки, не уступают по силе противокашлевого действия кодеину. Противокашлевые препараты периферического действия (преноксидиазин, леводропропизин) – влияют преимущественно на кашлевые рецепторы, расположенные на слизистой оболочке

● **Таблица 1.** Основные причины кашля у взрослых [15]

● **Table 1.** Main causes of coughing in adults [15]

Характеристика кашля	Причина
<i>Острый (кратковременный) кашель &lt; 3 нед.</i>	
Непродуктивный (сухой)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОРВИ</li> <li>• Заболевания лор-органов</li> <li>• ТЭЛА</li> <li>• Сердечная астма</li> <li>• Аспирация инородного тела</li> <li>• Обострение бронхиальной астмы</li> <li>• Вдыхание раздражающих аэрополлютантов</li> <li>• После инвазивных манипуляций (фибробронхоскопия, ларингоскопия и пр.)</li> </ul>
Продуктивный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пневмония</li> <li>• Острый бронхит</li> <li>• Обострение ХОБЛ/ХБ</li> </ul>
<i>Подострый (затяжной) кашель от 3 до 8 нед.</i>	
Непродуктивный (сухой)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Затяжной кашель после перенесенной инфекции</li> <li>• Коклюш</li> <li>• Заболевания лор-органов</li> </ul>
Продуктивный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дебют хронических заболеваний легких</li> </ul>
<i>Хронический (длительный) кашель &gt; 8 нед.</i>	
Непродуктивный (сухой)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заболевания лор-органов</li> <li>• Заболевания желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы)</li> <li>• Заболевания сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, перикардит)</li> <li>• Интерстициальные заболевания легких</li> <li>• Невротический (психогенный) кашель</li> <li>• Объемные процессы в средостении</li> <li>• Саркоидоз</li> <li>• Заболевания соединительной ткани (синдром Шегрена, системная склеродермия)</li> <li>• Новообразования дыхательных путей и легких</li> <li>• Прием лекарственных препаратов (иАПФ, реже сартанов, амиодарона, препаратов золота, метотрексата, нитрофуранов, сульфасалазина)</li> </ul>
Продуктивный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХОБЛ/ХБ</li> <li>• Бронхиальная астма</li> <li>• Бронхоэктазы</li> <li>• Муковисцидоз</li> <li>• Новообразования дыхательных путей и легких</li> <li>• Абсцесс легкого</li> <li>• Туберкулез легких</li> </ul>

дыхательных путей, снижая их чувствительность, могут обладать бронхолитическим эффектом, противовоспалительным действием [10, 25].

Применение противокашлевых препаратов показано в тех случаях, когда кашель не выполняет своей защитной роли, теряет физиологическую целесообразность, снижает качество жизни пациента (нарушение сна, болевой синдром) и может привести к развитию осложнений [8, 10, 17].

У пациентов с продуктивным кашлем применяют мукоактивные препараты, они имеют различные точки приложения [26, 27]. Мукоактивные препараты относятся к средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета. Выделяют 4 группы мукоактивных препаратов:

- муколитики – влияют на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета, оказывая свое действие в просвете бронхов, уменьшают вязкость мокроты (ацетилцистеин, эрдостеин). Показаны при умеренном количестве густой, трудноотделяемой мокроты;

- мукокинетики – влияют на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно золевого компонента бронхиального секрета (бромгексин, амброксол). Препараты целесообразно использовать при кашле с небольшим или умеренным количеством мокроты;

- мукорегуляторы – изменяют продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой оболочке бронхов (карбоцистеин). Оказывают воздействие на качественный состав бронхиального секрета, уменьшая количество бокаловидных клеток при их гиперплазии, что способствует уменьшению объема продуцируемой мокроты. Механизм действия карбоцистеина связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, что роднит его с муколитиками. Могут применяться при кашле с умеренным и большим объемом мокроты;

- экспекторанты (табл. 2) – препараты резорбтивного и рефлекторного действия, увеличивают преимущественно толщину золь-слоя, за счет стимуляции секреции воды

и электролитов улучшается отхождение мокроты. Экспекторанты являются многочисленной группой мукоактивных препаратов, которые активно используются в различных комбинациях [17, 26, 28]. Препараты рефлекторного действия способны раздражать рецепторы слизистой оболочки желудка, что в свою очередь через рвотный центр продолговатого мозга увеличивает активность бронхиальных желез и усиливает сокращение мышц бронхов. Мокрота становится более обильной, жидкой, легче откашливается, однако, чтобы значимо усилить секрецию, необходимо принимать высокие дозы, а это может вызвать ряд нежелательных явлений (тошнота, рвота, в некоторых случаях бронхоспазм) [8, 15].

Следует учитывать, что применение мукоактивных препаратов, увеличивающих объем мокроты (мукокинетики, экспекторанты) у пожилых, ослабленных или коморбидных пациентов, имеющих сниженный кашлевой рефлекс, может способствовать застою увеличенного объема мокроты [29].

В тех ситуациях, когда у больного одновременно имеется несколько симптомов, таких как кашель, вязкая, трудноотделяемая мокрота, бронхообструкция, целесообразно использовать комбинированные мукоактивные препараты [8, 25]. По данным онлайн-опроса, 89% терапевтов отметили лучшую эффективность комбинированных препаратов [27]. Примером эффективной комбинации являются лекарственные средства, в состав которых входят бромгексин (муколитик), гвайфенезин (муколитик/мукокинетик) и сальбутамол ( $\beta_2$ -адреномиметик). Препараты обладают синергичным действием, оказывают противокашлевой эффект, улучшают мукоцилиарный клиренс, реологические свойства бронхиального секрета, снижая избыточный тонус бронхов, что приводит к быстрому очищению бронхов от измененного бронхиального секрета и уменьшению/прекращению кашля [30]. Бромгексин – синтетическое производное вазицина (алкалоид кустарника *Adhatoda vasica*), который веками использовали в Индии как отхаркивающее и противокашлевое средство. Бромгексин является пролекарством, оказывает муколитическое и секретолитическое действие. Особенностью бромгексина является наличие у него умеренного противокашлевого

● **Таблица 2.** Экспекторанты прямого и рефлекторного действия [28]

● **Table 2.** Direct and reflex expectorants [28]

Препараты прямого действия		Препараты непрямого (рефлекторного действия)		
Местные регидранты и секреторетики	Стимуляторы бронхиальных желез			
	Действующие непосредственно на бронхиальные железы	Действующие через мукокинетический вагусный гастропульмональный рефлекс		
		Содержащие эметины	Содержащие сапонины	Содержащие эфирные масла
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раствор натрия гидрокарбоната (1–5%)</li> <li>• Гипертонические растворы NaCl (3–7%)</li> <li>• Натрия бензоат</li> <li>• Аммония хлорид</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Калия йодид</li> <li>• Натрия йодид</li> <li>• Гвайфенезин</li> <li>• Терпингидрат</li> <li>• Аммония хлорид</li> <li>• Мукалтин</li> <li>• Алтея корни</li> <li>• Фиалки трава</li> <li>• Мать-и-мачеха листья</li> <li>• Подорожника корни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Термопсиса трава</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Солодки корня</li> <li>• Синюхи корневища и корни</li> <li>• Первоцвета корень</li> <li>• Плюща листья</li> <li>• Девясила корневища с корнями</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тимьяна трава</li> <li>• Шалфея листья</li> <li>• Эвкалипта листья</li> <li>• Аниса плоды и семена</li> <li>• Багульника побеги</li> <li>• Мята листья</li> <li>• Душицы трава</li> </ul>

эффекта. Еще одно свойство бромгексина – стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта. Гвайфенезин – производное природного вещества гваякола, которое получают из коры гваякового дерева, произрастающего на Багамских и Антильских островах [30]. Обладает свойствами экспекторанта и мукокинетики. Гвайфенезин стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки желудка, это приводит к увеличению объема мокроты и снижает ее вязкости, что облегчает ее эвакуацию из дыхательных путей, обладает слабой бронхолитической активностью, имеет хороший профиль безопасности. Показатели его безопасности подтверждены данными опубликованных клинических исследований [28, 31, 32]. В ряде исследований было показано, что гвайфенезин более эффективно снижает продукцию муцина, улучшая мукоцилиарный клиренс, способствуя переходу неэффективного сухого кашля во влажный. Гвайфенезин подавляет гиперсенситивность кашлевого рефлекса у лиц с острой респираторной вирусной инфекцией [33, 34]. Дополнительный эффект гвайфенезина – мягкое успокаивающее действие, снижает тревожность [30]. Сальбутамол – бронхолитическое средство, воздействуя на  $\beta_2$ -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, предупреждает и/или устраняет бронхоспазм.

Сальбутамол способен увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышает секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта, оказывает дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции) [8, 30]. Прием одновременно нескольких лекарственных препаратов, требующих определенного режима приема, снижает compliance больных. Комбинированные препараты позволяют уменьшить количество и кратность приема лекарственных средств и избежать полипрагмазии [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кашель – это симптом заболевания, поэтому для успешной терапии в первую очередь надо определить причину. От правильной диагностики и назначения соответствующей терапии во многом зависит успех эффективного лечения кашля. При выборе симптоматической терапии кашля необходимо ориентироваться на конкретную клиническую ситуацию и дифференцированно подходить к выбору лекарственных препаратов.



Поступила / Received 01.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 09.04.2024

Принята в печать / Accepted 14.04.2024

## Список литературы / References

1. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician*. 2018;64(11):832–840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6234945>.
2. Чучалин АГ, Абросимов ВН. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html>.
3. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 2001;18(4):647–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00098701>.
4. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015;45:1479–1481. <https://doi.org/10.1183/09031936.00218714>.
5. Чучалин АГ, Халтаев НГ, Абросимов ВН, Котляров СН, Мартынов АВ. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний. *Пульмонология*. 2010;(2):56–61. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-2-56-61>. Chuchalin AG, Khaltaev NG, Abrosimov VN, Kotlyarov SN, Martynov AV. Evaluation of prevalence of respiratory symptoms and opportunities of spirometric screening for diagnosis of chronic pulmonary diseases. *Pulmonologiya*. 2010;(2):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-2-56-61>.
6. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00370-w>.
7. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(Suppl. 1):i1–24. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.065144>.
8. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85–91. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>. Zaitsev AA, Okovityi SV. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
9. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
10. Синопальников АИ. Кашель. *Фарматека*. 2021;28(10):17–23. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.10.17-23>. Sinopalnikov AI. Cough. *Pharmateka*. 2021;28(10):17–23. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.10.17-23>.
11. Зайцев АА. Кашель: по страницам международных рекомендаций. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):38–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>. Zaitsev AA. Cough: Through the Pages of International Recommendations. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(27):38–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48>.
12. Авдеев СН. *Практическое руководство по болезням органов дыхания*. М.: Ре Медиа; 2023. 344 с.
13. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ. Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2022;16(1):97–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>. Lokshina EE, Zaytseva OV. Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.
14. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Золотова АВ, Новцева ЕС. Возможности фитопрепаратов в лечении пациентов с острым кашлем. *Медицинский совет*. 2021;(18):56–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-56-61>. Svistushkin VM, Nikiforova GN, Zolotova AV, Novtseva ES. Possibilities of phyto preparations in treatment of patients with acute cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-56-61>.
15. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: от основ к фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):72–77. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200523>. Zaitsev AA, Okovityi SV. Cough: from basics to pharmacotherapy. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200523>.
16. Лещенко ИВ, Царькова СА, Жеребцов АД. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики острого кашля у детей и взрослых. *Пульмонология*. 2018;28(4):461–468. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-28-4-461-468>. Leshchenko IV, Tsar'kova SA, Zheribtsov AD. Age-related aspects of differential diagnosis of acute cough in children and adults. *Pulmonologiya*. 2018;28(4):461–468. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-28-4-461-468>.
17. Суханов ДС, Алексеева ЮС, Коршунова АЛ. Подходы к диагностике и терапии кашля в терапевтической практике. *Лечащий врач*. 2023;6(26):83–89. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.012>. Sukhanov DS, Alexeeva YuS, Korshunova AL. Approaches to the diagnosis and therapy of cough in therapeutic practice. *Lechaschi Vrach*. 2023;6(26):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.012>.
18. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS et al.; CICADA. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010;192(5):265–271. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x>.
19. Чучалин АГ. Бронхоэктазы. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):4–17. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178934-17>. Chuchalin AG. Bronchiectasis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(3):4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20178934-17>.
20. Малахов АБ, Колосова НГ, Денисова ВД, Седова АЮ. Сухой кашель у ребенка: от вопросов диагностики к терапии. *Практика педиатра*. 2022;(3):7–11. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2022/03/27527>.

- Malakhov AB, Kolosova NG, Denisova VD, Sedova AYU. Dry cough in a child: from diagnostic issues to therapy. *Paediatrician Practice*. 2022;(3):7–11. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2022/03/27527>.
21. Клячкина ИЛ. Новые возможности лечения кашля. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(5):85–90. <https://doi.org/10.17116/otorino201580585-90>. Klyachkina IL. The new possibility for the treatment of acute cough. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(5):85–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580585-90>.
  22. Рябова МА. Кашель – междисциплинарная проблема. Современный подход к терапии. *Ремедиум Приволжье*. 2020;(1):20. <https://doi.org/10.21145/2686-8113-2020-1-20-22>. Ryabova MA. Cough is an interdisciplinary problem. Modern approach to therapy. *Remedium*. 2020;(1):20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21145/2686-8113-2020-1-20-22>.
  23. Чикина СЮ. Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы. *Медицинский совет*. 2022;16(18):90–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94>. Chikina SYU. Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):90–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94>.
  24. Оковитый СВ, Зайцев АА, Анисимова НА. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020;(10):6–10. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.62.62.001>. Okovity SV, Zaitsev AA, Anisimova NA. Pharmacodynamic approaches to the use of mucosactive drugs. *Lechaschi Vrach*. 2020;(10):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.62.62.001>.
  25. Орлова НВ. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;(17):124–131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131>. Orlova NV. Chronic cough: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131>.
  26. Зайцев АА. Мукоактивная фармакотерапия: основы рационального выбора. *Практическая пульмонология*. 2019;(3):77–82. Режим доступа: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_3\\_2019\\_77.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_3_2019_77.pdf). Zaitsev AA. Mucoactive pharmacotherapy: the basics of rational choice. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2019;(3):77–82. (In Russ.) Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_3\\_2019\\_77.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_3_2019_77.pdf).
  27. Зайцев АА, Белоцерковская ЮГ. Мукоактивная и противокашлевая терапия при острых респираторных заболеваниях в реальной клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2021;(2):75–80. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12694>. Zaitsev AA, Belotserkovskaya YuG. Mucoactive and Antitussive Therapy of Acute Respiratory Diseases in Real Clinical Practice. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2021;(2):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12694>.
  28. Зайцев АА, Оковитый СВ, Мирошниченко НА, Крюков ЕВ. Кашель. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2021. 84 с. Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/354162540\\_Cough\\_Guidelines\\_for\\_physicians](https://www.researchgate.net/publication/354162540_Cough_Guidelines_for_physicians).
  29. Оковитый СВ, Суханов ДС, Зайцев АА. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии. *Пульмонология*. 2022;32(2):232–238. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238>. Okovityi SV, Sukhanov DS, Zaitsev AA. Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):232–238. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238>.
  30. Клячкина ИЛ. Хронический бронхит: фармакотерапевтический фокус на гиперсенситивный компонент кашля. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):46–54. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200055>. Klyachkina IL. Chronic bronchitis: pharmacotherapeutic focus on cough hypersensitivity component. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200055>.
  31. Albrecht HH, Dicipinigitis PV, Guenin EP. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:31. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0113-4>.
  32. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>.
  33. Seagrave J, Albrecht H, Park YS, Rubin B, Solomon G, Kim KC. Effect of guaifenesin on mucin production, rheology, and mucociliary transport in differentiated human airway epithelial cells. *Exp Lung Res*. 2011;37(10):606–614. <https://doi.org/10.3109/01902148.2011.623116>.
  34. Dicipinigitis PV, Gayle YE. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest*. 2003;124(6):2178–2181. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2178>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Р. Шакирова, Э.Д. Гизатуллина, А.С. Бурчагина  
 Написание текста – Э.Д. Гизатуллина, Г.Р. Шакирова  
 Обзор литературы – Э.Д. Гизатуллина, Г.Р. Шакирова, А.С. Бурчагина  
 Анализ материала – Г.Р. Шакирова, Э.Д. Гизатуллина, А.С. Бурчагина  
 Редактирование – Г.Р. Шакирова, Э.Д. Гизатуллина  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Э.Д. Гизатуллина, Г.Р. Шакирова, А.С. Бурчагина

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Gulnaz R. Shakirova, Elvira D. Gizatullina, Alina S. Burchagina  
 Text development – Gulnaz R. Shakirova, Elvira D. Gizatullina  
 Literature review – Gulnaz R. Shakirova, Elvira D. Gizatullina, Alina S. Burchagina  
 Material analysis – Gulnaz R. Shakirova, Elvira D. Gizatullina, Alina S. Burchagina  
 Editing – Gulnaz R. Shakirova, Elvira D. Gizatullina  
 Approval of the final version of the article – Gulnaz R. Shakirova, Elvira D. Gizatullina, Alina S. Burchagina

#### Информация об авторах:

**Шакирова Гульназ Ринатовна**, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; врач-пульмонолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; [adeleashakirova02@mail.ru](mailto:adeleashakirova02@mail.ru)  
**Гизатуллина Эльвира Данияловна**, к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; [gizatullinaelia@yandex.ru](mailto:gizatullinaelia@yandex.ru)  
**Бурчагина Алина Сергеевна**, врач-пульмонолог, Городская клиническая больница №16; 420039, Россия, Казань, ул. Гагарина, д. 121; [burchagina.alina@mail.ru](mailto:burchagina.alina@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Gulnaz R. Shakirova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; Pulmonologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Trakt, Kazan, 420064; [adeleashakirova02@mail.ru](mailto: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, Russia; [gizatullinaelia@yandex.ru](mailto:gizatullinaelia@yandex.ru)  
**Alina S. Burchagina**, Pulmonologist, City Clinical Hospital No. 16; 121, Gagarin St., Kazan, 420039, Russia; [burchagina.alina@mail.ru](mailto:burchagina.alina@mail.ru)