

# Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой

В.В.Архипов<sup>1</sup> ✉, З.Р.Айсанов<sup>2</sup>, С.Н.Авдеев<sup>3,4</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- <sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Резюме

Подходы к терапии бронхиальной астмы (БА) совершенствуются с каждым годом, однако проблема контроля над ней по-прежнему остается актуальной. Ключевую роль в терапии БА играют комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов (ДДБА), однако в реальной практике такая терапия зачастую оказывается недостаточно эффективной и уровень контроля над БА в популяции остается низким. При оптимизации использования этих препаратов, изменении привычных режимов терапии и внедрении в практику усовершенствованных ингаляторов могут улучшиться приверженность терапии и техника ингаляции, что, в свою очередь, влияет на эффективность терапии. **Целью** исследования явилось описание ключевых характеристик выборки пациентов, получающих терапию БА в условиях реальной практики, и оценка факторов, влияющих на достижение ими контроля над БА, в т. ч. на приверженность терапии. **Материалы и методы.** В одномоментное кросс-секционное наблюдательное исследование, проведенное в 124 центрах оказания первичной медицинской помощи 22 городов Российской Федерации, были включены пациенты ( $n = 3\ 214$ ) старше 18 лет с клиническим диагнозом БА, установленным  $\geq 1$  года назад, которые были способны выполнить спирометрический тест и заполнить опросники по приверженности ингаляторам (*Test of the Adherence to Inhalers* – TAI-12) и контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5). **Результаты.** По результатам оценки контроля над БА по ACQ-5 показано, что среди участников исследования преобладали больные с неконтролируемой БА – 56 %. Контролируемая и частично контролируемая БА диагностирована у 21 и 19 % соответственно. Еще у 4 % больных отмечалась тяжелая неконтролируемая БА. У 53,6 % больных при оценке по TAI-12 выявлен низкий уровень приверженности терапии. Доля пациентов с контролируемой БА и средняя частота обострений в год были достоверно ниже в подгруппах пациентов, получавших терапию комбинацией иГКС / ДДБА в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля (ЭМДА) и комбинацией иГКС / формотерол в режиме единого ингалятора, по сравнению с базисной терапией фиксированными и свободными комбинациями иГКС и ДДБА. **Заключение.** Основными препятствиями для достижения контроля над БА являются низкая приверженность терапии, монотерапия иГКС, ошибки при выполнении ингаляций, БА с поражением малых дыхательных путей и нежелательные эффекты терапии иГКС. При назначении комбинации иГКС / ДДБА в виде ЭМДА в режиме единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов (*Maintenance and Reliever Therapy* – MART) значимо увеличивается контроль над БА, снижается риск нежелательных явлений и повышается приверженность пациентов лечению. Возможной альтернативой для улучшения контроля над БА является назначение комбинаций иГКС / ДДБА для приема 1 раз в день.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль над бронхиальной астмой, комбинации иГКС / ДДБА, MART, приверженность терапии, малые дыхательные пути.

**Конфликт интересов.** Архипов В.В. сообщает о чтении лекций для компаний *AstraZeneca*, *Bayer AG*, *Boehringer Ingelheim*, ООО «Къези Фармасьютикалс», *GlaxoSmithKline*, *Merck&Co*, *Novartis*, *TEVA*, *Zambon Pharma*. Айсанов З.Р. сообщает о написании статей и чтении лекций для компании ООО «Къези Фармасьютикалс». Авдеев С.Н. сообщает о написании статей и чтении лекций для компании ООО «Къези Фармасьютикалс».

**Благодарности.** Публикация осуществлена при поддержке ООО «Къези Фармасьютикалс». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. ООО «Къези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Для цитирования: Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626

# Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β-agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma

Vladimir V. Arkhipov<sup>1</sup> ✉, Zaurbek R. Aisanov<sup>2</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>4</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Asthma management approaches are improving yearly, but the problem of asthma control is still acute. Combinations of inhaled glucocorticosteroids (ICS) and long-acting β<sub>2</sub>-agonists (LABA) play a crucial role in asthma therapy, but their effectiveness in real practice can be insufficient, and asthma control level in the population remains low. Optimizing the use of these drugs, changing the usual therapy regimens, and implementing upgraded inhalers can improve adherence to treatment and inhalation technique, which affects the effectiveness of the therapy. The study aimed to describe the key characteristics of the patient population getting asthma treatment in real clinical practice and assess factors influencing asthma control, including adherence to therapy. **Methods.** A single-stage cross-sectional observational study in 124 primary health care centers in 22 cities of the Russian Federation included 3,214 patients > 18 years old, with a clinical diagnosis of asthma for at least 1 year, who were able to perform a spirometry test and fill out the ACQ-5 and TAI-12 questionnaires. **Results.** Assessment of asthma control with the ACQ-5 questionnaire showed that most patients had uncontrolled asthma (56%). Controlled and partially controlled asthma was diagnosed in 21 and 19% of patients, respectively. 4% of patients had severe uncontrolled asthma. The TAI questionnaire revealed low adherence to therapy in more than half of the patients (53.6%). The rate of patients with controlled asthma and the average annual frequency of exacerbations were significantly lower in subgroups of patients who received therapy with extra-fine ICS/LABA and ICS/formoterol in single inhaler regimen, compared with controller therapy using fixed and free combinations of ICS and LABA. **Conclusion.** The main causes of insufficient asthma control are low adherence to treatment, inhalation errors, monotherapy with ICS, asthma with small airways dysfunction, and adverse events associated with ICS. Prescribing the combinations of ICS/LABA in the form of extra-fine aerosol and using it in the Maintenance and Reliever Therapy (MART) regimen can significantly increase asthma control, reduce the risk of adverse events, and increase patient adherence to treatment. A potential alternative to improve asthma control is administering ICS-LABA combinations once daily.

**Key words:** asthma, asthma over control, ICS/LABA, MART, maintenance and reliever therapy, adherence to therapy, small airways.

**Conflict of interest.** Arkhipov V.V. reports lecturing for AstraZeneca, Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Chiesi Pharmaceuticals LLC, GlaxoSmithKline, Merck&Co, Novartis, TEVA, Zambon Pharma. Aisanov Z.R. – Writing articles and giving lectures for Chiesi Pharmaceuticals LLC. Avdeev S.N. – Writing articles and giving lectures for Chiesi Pharmaceuticals LLC.

**Acknowledgments.** This publication has been produced with the support of Chiesi Pharmaceuticals LLC. The opinion of the author may not be the same as the position of the company. Chiesi Pharmaceuticals LLC is not responsible for potential violations of copyright and other rights of third parties as a result of the publication and dissemination of this information.

For citation: Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β-agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 613–626 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626

Терапевтическая стратегия лечения бронхиальной астмы (БА), направленная на достижение и поддержание контроля, позволяет в условиях рандомизированных клинических исследований (РКИ) добиться хорошего ответа у большинства (до 70 %) больных [1, 2]. Эта стратегия поддерживается международными рекомендациями (Глобальная инициатива по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* – GINA)) [3] и составляет основу российских рекомендаций по терапии БА [4].

Однако в реальной клинической практике многие пациенты так и не достигают хорошего контроля над заболеванием [5–8], получая подобранные врачами дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и комбинированных препаратов. Причем по данным повторных исследований в ряде европейских стран показано, что доля больных с плохим контролем над БА не снизилась за последние годы [9]. В России плохой контроль является проблемой примерно для 50 % пациентов с БА [10].

Существует несколько объяснений различий, которые возникают при оценке эффективности комбинированной терапии в РКИ и реальной практике. Во-первых, при процедуре отбора пациентов для участия в РКИ создается недостаточно репрезентативная выборка относительно реальной популяции пациентов [11, 12]. Во-вторых, сам факт участия в исследовании может повлиять на поведение участников [13], в частности, привести к увеличению комплаентности [14], что само по себе повышает эффективность изучаемой терапии [15].

Таким образом, реальная практика характеризуется условиями и особенностями, которые трудно или невозможно воспроизвести при проведении РКИ. Поэтому исследование в условиях реальной практики могут предоставить ценную дополнительную информацию относительно популяции больных БА и лечебных подходов [16].

Целью представленного исследования явилась комплексная оценка состояния большой выборки

больных БА ( $n > 3\,000$ ), получающих лечение у врачей первичного звена. Задачами исследования являлись:

- описание ключевых характеристик пациентов, получающих лечение в условиях реальной клинической практики;
- оценка факторов, оказывающих влияние на достижение контроля над БА, включая комплаентность.

Кроме того, в ходе исследования проводилась оценка распространенности относительно новых подходов к назначению комбинаций иГКС с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) – применение экстрамелкодисперсных аэрозолей (ЭМДА), использование фиксированных комбинаций иГКС / формотерол (ФОРМ) в режиме единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов (*Maintenance and Reliever Therapy – MART*) и назначение комбинации флутиказона фуоат (ФФ) / вилантерол (ВИЛ) 1 раз в сутки. В рамках исследования впервые проведена ретроспективная оценка влияния этих режимов терапии на уровень контроля над БА в условиях реальной практики. Еще одной особенностью исследования являлась оценка приверженности ингаляторам, выполненная при помощи опросника *Test of the Adherence to Inhalers* (TAI-12) [17].

## Материалы и методы

### Дизайн исследования и исследуемая популяция

Проведено одномоментное кросс-секционное наблюдательное исследование с участием 124 центров оказания первичной медицинской помощи из 22 городов Российской Федерации. Исследование проводилось с апреля по декабрь 2018 г.

Больные включались в исследование по мере посещения центров оказания первичной медицинской помощи. В исследование включены лица не моложе 18 лет с клиническим диагнозом БА, установленным  $\geq 1$  года назад, которые были способны выполнить спирометрический тест и заполнить TAI-12 и опросник по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-5*). В исследование не включались больные в состоянии обострения, а также пациенты, у которых в первичной медицинской документации отсутствовали сведения о терапии, проводимой в течение последних 6 мес.

Исследование получило одобрение локальных этических комитетов лечебных учреждений и проводилось в соответствии с административными и регуляторными регламентами для рутинной медицинской практики, принятыми в РФ. В ходе исследования не выполнялись дополнительные диагностические или терапевтические вмешательства, не предусмотренные Федеральными рекомендациями по ведению больных БА [4]. У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Исследуемые показатели

Во время визита к лечащему врачу у больных уточнялись демографические и клинические показатели, включая информацию об истории курения и кон-

такте с профессиональными ирритантами. Данные о проводимой терапии и обострениях БА, при которых требовалась медицинская помощь, собиралась на основании первичной медицинской документации.

Статус контроля над БА в ходе визитов к лечащему врачу устанавливался 2 способами:

- по результатам ACQ-5 (контролируемой БА считалась у больных, набравших  $\leq 0,75$  балла; частично контролируемой –  $0,75–1,5$  балла, неконтролируемой –  $\geq 1,5$  балла) [18]);
- оценка врача-исследователя по критериям GINA [3].

Уровень приверженности терапии оценивался у каждого больного путем заполнения опросника TAI-12 [17], в котором 50 баллов соответствует хорошей, 46–49 баллов – промежуточной, а  $\leq 45$  баллов – плохой приверженности применению назначенных ингаляционных препаратов.

У всех больных проводились спирометрия в соответствии со стандартами Американского (*American Thoracic Society – ARS*) и Европейского (*European Respiratory Society – ERS*) респираторных обществ [19] и клинический анализ крови.

Для проведения анализа пациенты были стратифицированы по уровню контроля над БА по ACQ-5. Дополнительно выделялась группа больных тяжелой БА (ТБА). К этой группе отнесены лица, получающие терапию, соответствующую шагу 5 по GINA (2019) и набравшие  $\geq 1,5$  балла по ACQ [20]. Среди пациентов, включенных в исследование, оценивалась распространенность больных с различными уровнями контроля; проведено сравнение демографических и клинических показателей в разных странах. Отдельно для больных с неконтролируемой БА и неконтролируемой ТБА проведен анализ факторов, сопряженных с плохим ответом на терапию, таких как фиксированная обструкция (соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 0,7$  определялось как сохранение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ  $< 0,7$  после ингаляции бронходилататора [21]), ожирение (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг / м<sup>2</sup>), дебют БА в позднем возрасте, аспириин-индуцированная БА, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, курение, профессиональные вредности и низкая приверженность лечению ( $\leq 45$  баллов по TAI).

Также проведена оценка уровня контроля над БА (по ACQ-5) и частоты обострений в зависимости от стратегии применения комбинированной терапии 3–4-го шагов по GINA. Для этого пациенты, получающие иГКС / ДДБА, были разделены на 5 следующих групп:

- иГКС / ДДБА в виде свободных комбинаций (в разных ингаляторах) (1-я);
- иГКС / ДДБА в виде фиксированных (в 1 ингаляторе) комбинаций (кроме комбинации ФОРМ / ДДБА в виде ЭМДА и / или для базисной терапии и купирования симптомов) (2-я);
- комбинация иГКС / ДДБА в виде ЭМДА (3-я);
- иГКС / ФОРМ (MART) (4-я);
- иГКС / ДДБА для приема 1 раз в день (5-я).

Эти группы сравнивались по среднему значению АСQ, среднему числу обострений за последний год, при которых требовалась медицинская помощь (при условии, что терапия не изменялась за это время), степени приверженности лечению (по опроснику ТАИ) и доле больных, у которых на фоне лечения отмечались нежелательные лекарственные реакции (осиплость голоса, орофарингеальный кандидоз, частые респираторные инфекции и т. д.), которые, по мнению исследователей, были связаны с приемом ИГКС / ДДБА.

В рамках исследования проводилась оценка фенотипов БА у всех пациентов, однако с учетом того, что для выбора дальнейшей терапии в настоящее время рекомендовано учитывать фенотип только ТБА, в данную публикацию вошла только оценка фенотипов у пациентов с ТБА. При оценке фенотипы выделялись по следующим критериям:

- время дебюта БА (в возрасте до 13 лет – ранняя БА, с 13 лет – поздняя БА);
- число эозинофилов (эозинофильный фенотип определялся при  $\geq 300$  клеток / мкл [22]);
- ИМТ (БА, ассоциированная с ожирением при ИМТ  $\geq 30$  кг / м<sup>2</sup> [23]);
- атопия (положительные аллергические тесты в анамнезе);
- аспирииндуцированная БА.

Наконец в ходе визита врачи первичного звена должны были оценить технику выполнения ингаляционного маневра. Оценка техники выполнения ингаляций относится к компетенции лечащего врача, поэтому список критических ошибок не устанавливался. Врач отмечал «критическую ошибку», если она

была, по его мнению, достаточно серьезной и требовались дополнительное обучение или даже замена ингалятора.

**Статистический анализ.** Для описания качественных переменных применялись абсолютные значения и проценты. При описании количественных переменных использовались измерения центральной тенденции (среднее значение, медиана), положения (квартили) и дисперсии (*SD*). Характеристики пациентов сравнивались с использованием ANOVA для множественных сравнений. Тест  $\chi^2$  (критерий Фишера для частот) применялся для сравнения категорий. Анализ выполнен для полного набора данных анализа и наборов данных подгрупп. Статистическая значимость установлена на уровне  $\alpha = 0,05$ . Расчеты проводились при помощи статистического пакета *GraphPad Prism version 8.0,0 for Mac OS (GraphPad Software, San Diego, California, США; www.graphpad.com)*.

## Результаты

В исследование были включены больные БА ( $n = 3\,214$ : 64,3 % – женщины; средний возраст – 52,6 (*SD* – 15,9) года) из 3 921 пациента, обратившегося в центры оказания первичной медицинской помощи 22 городов Российской Федерации. Средняя продолжительность заболевания на момент проведения исследования составляла 13,2 (10,7) года. Характеристики участников в зависимости от уровня контроля над БА представлены в табл. 1.

У большинства больных проводилась терапия 3-го (42,0 % от общего числа) и 4-го (38,8 %) шагов

**Таблица 1**  
**Характеристика больных в зависимости от уровня контроля над бронхиальной астмой**

**Table 1**  
**Patient characteristics in accordance with the asthma control level**

	КБА	ЧКБА	НБА	ТНБА
Больные, <i>n</i> (%)	672 (21)	617 (19)	1797 (56)	128 (4)
Женщины, %	74,6	68,8	61,9	61,7
Возраст, годы ( <i>SD</i> )	50,4 (16,28)	52,1 (15,43)	53,1 (15,91)	59,9 (11,93)
$p < 0,0001$ – ТНБА vs КБА, ЧКБА и НБА; $p = 0,0009$ – КБА vs НБА				
Средняя продолжительность заболевания, годы ( <i>SD</i> )	12,4 (10,67)	13,0 (9,95)	13,3 (10,85)	17,6 (11,26)
$p < 0,0001$ – ТНБА vs КБА, ЧКБА и НБА				
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>доп.</sub>	81,3 (15,59)	77,6 (16,58)	68,3 (16,84)	62,7 (18,63)
$p = 0,0012$ – КБА vs ЧКБА; $p < 0,0001$ – КБА vs НБА; $p < 0,0001$ – ТНБА vs КБА, ЧКБА и НБА				
Больные с ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ $< 0,7$ , %	3,6	8,0	12,4	22,2
$p = 0,0007$ – КБА vs ЧКБА; $p < 0,0001$ – КБА vs НБА; $p < 0,0001$ – КБА vs ТНБА; $p = 0,0021$ – НБА vs ТНБА; $p < 0,0001$ – ТНБА vs КБА, ЧКБА				
Обратимость ОФВ <sub>1</sub> , % ( <i>SD</i> )	11,61 (11,16)	13,10 (12,61)	14,56 (13,23)	14,23 (13,59)
$p < 0,0001$ КБА vs НБА и ТНБА				
Эозинофилы, клеток / мкл, <i>n</i> ( <i>SD</i> )	309,3 (243,1)	326,0 (229,6)	305,2 (214,5)	317,5 (280,3)
$p = 0,3723$ ( $p$ – согласно ANOVA)				
Средний балл по АСQ, <i>n</i> ( <i>SD</i> )	0,27 (0,2371)	1,09 (0,2094)	2,79 (0,8192)	2,95 (0,8747)
$p < 0,0001$ ( $p$ – согласно ANOVA)				

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 617

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 616

Среднее число обострений, при которых требуется медицинская помощь, на 1 больного в год, <i>n</i> ( <i>SD</i> )	0,49 (0,8014)	0,87 (1,022)	1,47 (1,400)	2,00 (1,425)
<i>p</i> < 0,0001 КБА vs ЧКБА, НБА и ТНБА; <i>p</i> < 0,0001 ЧКБА и НБА vs ТНБА; <i>p</i> < 0,0001 ЧКБА vs НБА				
Больные с частыми ( $\geq 2$ ) обострениями, %	0	23,0	46,8	68,8
<i>p</i> < 0,0001 ТНБА vs НБА и ЧКБА; <i>p</i> < 0,0001 ЧКБА vs НБА				
Больные с тяжелыми обострениями, %	0	4,4	18,1	59,4
Среднее число вдохов $\beta_2$ -агонистов короткого действия в неделю, <i>n</i> ( <i>SD</i> )	3,2 (5,752)	5,4 (6,812)	10,1 (10,22)	14,57 (12,16)
<i>p</i> < 0,0001 КБА vs ЧКБА; <i>p</i> < 0,0001 КБА и ЧКБА vs НБА; <i>p</i> < 0,0001 ТНБА vs КБА, ЧКБА и НБА				
Курение, %:				
• никогда не курили	72,5	72	66	61
• бывшие курильщики	17,5	18	20	22
• курят	10	10	14	17
Средний стаж курения, пачко-лет ( <i>SD</i> )	5,2 (11,02)	5,6 (11,42)	7,5 (13,65)	11,1 (17,13)
<i>p</i> < 0,0001 КБА и ЧКБА vs ТНБА; <i>p</i> = 0,0006 КБА vs НБА; <i>p</i> < 0,0001 КБА vs ЧКБА; <i>p</i> = 0,0094 ЧКБА vs НБА; <i>p</i> = 0,0100 НБА vs ТНБА				
Шаг терапии согласно GINA, %:				
• 1-й	< 1	2	7	0
• 2-й	8	12	16	0
• 3-й	41	45	46	0
• 4-й	48	38	31	0
• 5-й	2	2	0	100

Примечание: БА – бронхиальная астма (КБА – контролируемая, ЧКБА – частично контролируемая, НБА – неконтролируемая, ТНБА – тяжелая неконтролируемая); ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; SD – стандартное отклонение; GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме.

по GINA (2019). Еще 4,3 % не получали постоянной поддерживающей терапии, а 13,2 % получали монотерапию иГКС. Наконец, 4,9 % получали терапию, соответствующую 5-му шагу по GINA (2019). В 91,8 % случаев для облегчения симптомов использовались бронхолитические препараты короткого действия, в 9,2 % – симптомы купировались при использовании фиксированной комбинации иГКС / ФОРМ (в режиме MART).

### Контроль над бронхиальной астмой

Согласно оценке по опроснику ACQ, среди участников исследования преобладали больные с неконтролируемой БА – 56 %. Контролируемая и частично контролируемая БА диагностирована у 21 и 19 % больных соответственно. Доля пациентов с неконтролируемой ТБА составила 4 % от общей популяции больных, включенных в исследование. Параллельно с оценкой по ACQ исследователи должны были оценить уровень контроля, опираясь на методики, принятые в их рутинной практике. Согласно оценке врачей первичного звена, на долю контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА приходилось 18,3, 51,6 и 31,1 % больных соответственно.

Минимальная доля больных с контролируемой БА (3,6 %) выявлена среди лиц, не получавших иГКС (1-й шаг по GINA). Затем по мере увеличения объема терапии на 4-м шаге (GINA, 2019) доля больных

с контролируемой БА увеличилась до 28,6 %. Однако на 5-м шаге терапии доля больных с контролируемой БА снизилась до 8,9 % (см. рис. 1).

Лица, составившие группу неконтролируемой ТБА, оказались достоверно старше ( $p < 0,0001$ ), а продолжительность заболевания составляла на 4–5 лет больше, чем в других группах. В порядке снижения контроля над БА (от контролируемой до неконтролируемой ТБА) у больных отмечалось достоверное сокращение ОФВ<sub>1</sub>. По сравнению с больными, у которых БА контролировалась, величина ОФВ<sub>1</sub> в группе с частичным контролем оказалась на 4,5 % ниже ( $p = 0,0012$ ), в группе неконтролируемой БА – на 16 % ниже ( $p < 0,0001$ ), а в группе с неконтролируемой ТБА – на 23 % ниже ( $p < 0,0001$ ). Также по мере снижения контроля достоверно увеличивалась доля больных с фиксированной обструкцией – от 3,6 % среди больных с контролируемой БА до 22 % – у больных ТБА ( $p < 0,0001$ ). Исследователи затрудняются ответить на вопрос, почему доля фиксированной обструкции среди пациентов с ТБА была ниже таковой по данным литературных источников. Данные о точной распространенности фиксированной обструкции воздушного потока среди пациентов с БА ограничены, но, как правило, по данным исследований приводятся оценки от 20 [24] до 49 % [25]. В любом случае различия в оценках между исследованиями, выполненными в разные годы в разных странах, у больных, получавших разную терапию,

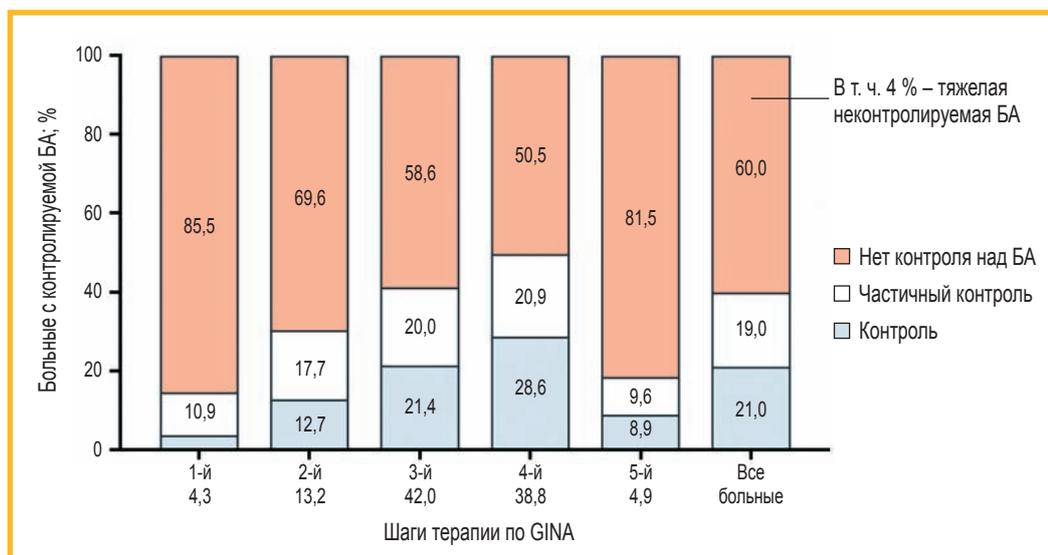


Рис. 1. Контроль над бронхиальной астмой на разных шагах терапии по GINA; %  
Примечание: БА – бронхиальная астма; GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме.  
Figure 1. Asthma control according to GINA Steps; %

встречаются довольно часто, не требуют комментариев, тем более что речь не идет о первичных точках исследования. Число обострений в группе с неконтролируемой ТБА оказалось в 4 раза выше такового в группе хорошего контроля ( $p < 0,0001$ ). С другой стороны, по результатам исследования не выявлено достоверных различий между группами с разными уровнями контроля над БА по числу эозинофилов крови (см. табл. 1).

Также идентифицирован ряд факторов, достоверно ассоциированных с низким уровнем контроля, тяжелым течением БА и частыми обострениями (табл. 2). К таким факторам относятся низкие показатели спирометрии ( $ОФВ_1 < 60\%_{\text{долж}}$ ), высокая степень обратимости ( $\geq 20\%$ ) в пробе с сальбутамолом и фиксированная обструкция ( $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$  после ингаляции бронходилататора). Сочетание БА с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ),

аспирин-ассоциированная БА и неатопическая БА также были достоверно ассоциированы с недостаточным контролем и риском частых обострений. С другой стороны, фенотип БА, ассоциированный с избыточной массой тела, высокая эозинофилия и дебют БА в возрасте старше 50 лет одинаково часто отмечались как у больных с хорошим контролем над заболеванием, так и при неконтролируемой БА.

Недостаточная приверженность лечению достоверно ассоциировалась с неконтролируемой БА (отношение шансов (ОШ) – 2,64 (2,188–3,191);  $p < 0,0001$ ) и частыми обострениями (ОШ – 1,36 (1,145–1,616);  $p = 0,0004$ ). Нежелательные явления (НЯ), связанные, по мнению исследователей, с приемом ИГКС, также достоверно ассоциировались с плохим контролем и частыми обострениями (см. табл. 2).

Фенотипы определялись у всех больных, но, поскольку только при ТБА фенотип имеет клиниче-

Таблица 2  
Факторы, ассоциированные с уровнем контроля, тяжестью и частыми обострениями бронхиальной астмы

Table 2  
Factors associated with asthma control, severity and frequent exacerbations

Факторы, ассоциированные с уровнем контроля	Неконтролируемая БА		Тяжелая неконтролируемая БА		БА с частыми обострениями	
	ОШ (95%-ный ДИ)	p	ОШ (95%-ный ДИ)	p	ОШ (95%-ный ДИ)	p
ОФВ <sub>1</sub> < 60 % <sub>долж</sub>	3,15 (2,532–3,935)	< 0,0001	7,07 (4,679–10,59)	< 0,0001	3,19 (0,2521–0,3937)	< 0,0001
Обратимость $\geq 20\%$	2,16 (1,606–2,920)	< 0,0001	2,47 (1,481–4,078)	0,0005	1,37 (1,067–1,747)	0,0134
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 0,7	2,39 (1,780–3,234)	< 0,0001	4,77 (2,841–8,077)	< 0,0001	2,22 (1,656–2,988)	< 0,0001
ХОБЛ	1,50 (0,9882–2,283)	0,0515	5,37 (2,827–10,02)	< 0,0001	11,21 (7,725–16,50)	< 0,0001
Низкая приверженность лечению (TAI $\leq 45$ баллов)	2,64 (2,188–3,191)	< 0,0001	0,92 (0,6096–1,379)	0,6934	1,36 (1,145–1,616)	0,0004
НЯ на фоне терапии	1,63 (1,337–1,987)	< 0,0001	1,68 (1,132–2,512)	0,0109	2,42 (2,015–2,909)	< 0,0001
Неатопическая БА	1,42 (1,100–1,652)	< 0,0001	1,85 (1,235–2,773)	0,0024	1,29 (1,091–1,517)	0,0026
Аспирин-индуцированная БА	0,89 (0,685–1,180)	0,4516	2,49 (1,450–4,012)	0,0005	1,79 (1,311–2,432)	0,0002
ГЭРБ	1,27 (1,059–1,522)	0,0097	1,14 (0,7148–1,795)	0,5728	1,58 (1,302–1,913)	< 0,0001
Курящие и бывшие курильщики $\geq 10$ пачко-лет	1,32 (1,106–1,577)	0,0021	1,87 (1,221–2,788)	0,0026	1,88 (1,550–0,6452)	< 0,0001
Курящие в настоящее время	1,45 (1,145–1,840)	0,0018	1,65 (0,9705–2,797)	0,0665	1,23 (0,9933–1,621)	0,1374

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 619

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 618

Профессиональные вредности	1,14 (0,8726–1,493)	0,3360	1,27 (0,7563–2,185)	0,3817	1,33 (1,045–0,9571)	0,0199
Эозинофилы $\geq 300$ клеток / мкл	1,01 (0,8119–1,260)	0,9272	1,43 (0,8851–2,295)	0,1441	1,10 (0,9028–1,342)	0,3476
ИМТ $>30$ кг / м <sup>2</sup> , неатопическая БА с поздним дебютом	1,21 (0,9463–1,551)	0,1353	1,49 (0,9353–2,395)	0,1007	1,12 (0,8938–1,397)	0,3266
Дебют БА в возрасте:						
• старше 13 лет	1,28 (0,9651–1,708)	0,0855	1,51 (0,7529–3,139)	0,2418	0,93 (0,7065–1,227)	0,6252
• старше 50 лет	1,15 (0,9752–1,359)	0,0944	1,01 (0,6650–1,545)	0,9608	1,11 (0,9237–1,335)	0,2639

Примечание: ОШ – отношение шансов; БА – бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТАИ (Test of the Adherence to Inhalers) – тест на приверженность ингаляторам; ИМТ – индекс массы тела; НЯ – нежелательное явление; ГЭРБ – гастроэзофагальная рефлюксная болезнь; ДИ – доверительный интервал.

ское значение и может определять выбор терапии, то в настоящую публикацию вошли именно результаты по ТБА.

Распределение пациентов по фенотипам представлено на рис. 2.

Возрастной лимит для БА с поздним дебютом никогда строго не устанавливался. При описании БА с поздним дебютом в качестве нижней границы выбирался возраст пациентов от 12 [26] до 65 лет [27], поэтому в данной статье для описания случаев с поздним возникновением БА используются 2 совершенно формально выбранных возраста – старше 13 и старше 50 лет.

При сравнении средней величины АСQ клинически значимых различий между исследуемыми фено-

типами ТБА не выявлено. Но при этом среди больных с аспирином-индуцированной БА и БА в сочетании с ХОБЛ среднее число обострений и госпитализаций оказалось достоверно выше ( $p < 0,01$ ), чем у больных с любыми другими фенотипами. Также у больных с сочетанием БА и ХОБЛ отмечались наиболее низкие показатели спирометрии, но при этом уровень обратимости обструкции после назначения сальбутамола был достоверно выше, чем при любом другом клиническом фенотипе.

Следует отметить, что должная оценка фенотипа ТБА в данном исследовании не представлена из-за того, что такие больные относительно редко встречаются в практике врачей первичного звена.

Проведение исследований, на основе которых можно было бы констатировать вовлеченность в патологический процесс малых дыхательных путей у больных БА, не планируется. Тем не менее, опираясь на клинические признаки, перечисленные в Российских согласованных рекомендациях [28], можно заключить, что у значительной части пациентов отмечаются клинические особенности, свойственные больным БА с вовлечением малых дыхательных путей, – фиксированная обструкция (27,7%), сочетание БА и ХОБЛ (16%), курение в настоящее время (13%) и в анамнезе (18,9%).

Из числа больных, включенных в исследование, 7,3% совершали ингаляции с критическими ошибками. Среднее число обострений в этой группе оказалось на 55% выше, чем у пациентов, адекватно выполнявших ингаляционный маневр (относительный риск – 1,55;  $p < 0,0001$ ). Такие больные также имели клинически и статистически достоверно более низкий уровень контроля над БА по АСQ ( $\Delta - 0,83$  балла;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, у 15% больных установлены заболевания и состояния, которые потенциально могли отрицательно повлиять на выполнение ингаляционного маневра (тремор, нарушение мелкой моторики, артрит суставов кисти, сниженное зрение, проблемы с запоминанием и т. п.). У больных с такими состояниями также достоверно хуже осуществлялся контроль над заболеванием (рис. 3).

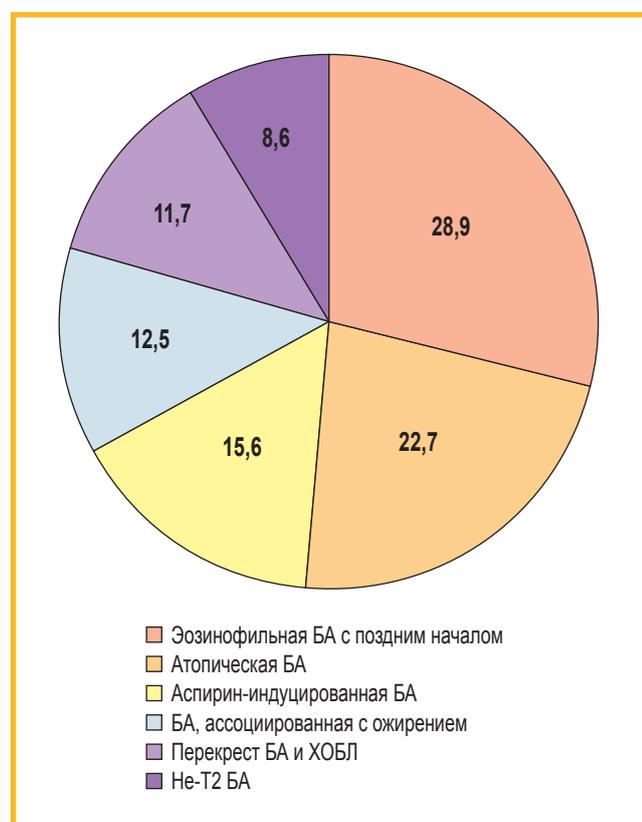


Рис. 2. Фенотипы тяжелой бронхиальной астмы; %  
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 2. Severe asthma phenotypes; %

### Приверженность терапии

У 53,6% больных по данным опросника ТАИ выявлен низкий уровень приверженности терапии. Хорошая

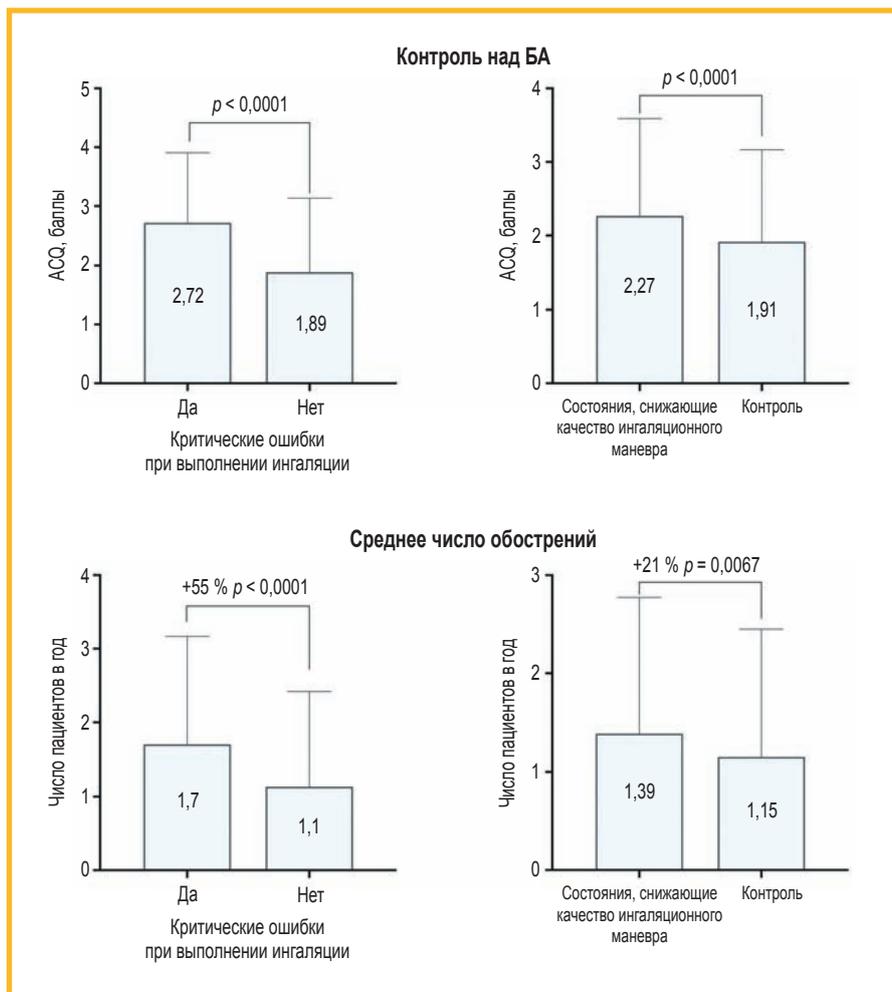


Рис. 3. Влияние критических ошибок при выполнении ингаляций и состояний, при которых потенциально снижается качество ингаляционного маневра, на контроль над бронхиальной астмой и среднее число обострений  
Примечание: БА – бронхиальная астма; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой.

Figure 3. Impact of critical inhalation errors and conditions that potentially reduce the quality of the inhalation maneuver on asthma control and the average number of exacerbations

и промежуточная приверженность отмечалась у 19,6 и 26,8 % больных соответственно. В 75,5 % случаев больные спорадически забывали принимать препараты, но наряду с этим 68,7 % респондентов сообщили о том, что они периодически по разным причинам прекращали выполнять ингаляции. В 10,2 % случаев некомплаентность была связана с тем, что больные не знали режима дозирования или не умели правильно обращаться с ингалятором.

Самая высокая доля больных с низкой приверженностью лечению (71,0 %) отмечалась на 1-м шаге терапии по GINA, по мере увеличения объема терапии число некомплаентных пациентов снижалось таким образом, что на 5-м шаге только у 31,7 % больных отмечались низкие показатели приверженности по ТАИ (рис. 4).

При сравнении среднего значения ACQ показано, что у лиц с хорошей приверженностью терапии установлен статистически ( $p < 0,0001$ ) и клинически ( $-0,51$  балла) достоверно более высокий уровень контроля над заболеванием (рис. 5) по сравнению с пациентами с плохой приверженностью. У больных, которые получали иГКС / ДДБА в режиме MART, среднее значение ТАИ оказалось достоверно выше по сравнению с таковым у больных, которые получали иГКС / ДДБА 2 раза (различие – 1,55 балла;  $p = 0,0029$ ) или 1 раз (различие – 3,07 балла;  $p = 0,0009$ ) в день (табл. 3).

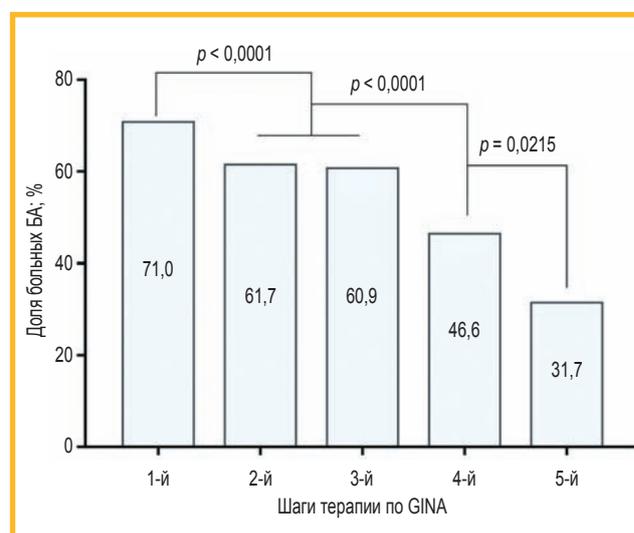


Рис. 4. Доля больных с плохой приверженностью лечению на разных шагах терапии (GINA); %  
Примечание: БА – бронхиальная астма; GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме.

Figure 4. Percentage of patients with low adherence at various GINA Steps; %

### Ответ на комбинированную терапию

Ответ на комбинированную терапию изучался у больных, получающих терапию 3-го и 4-го шага (GINA,

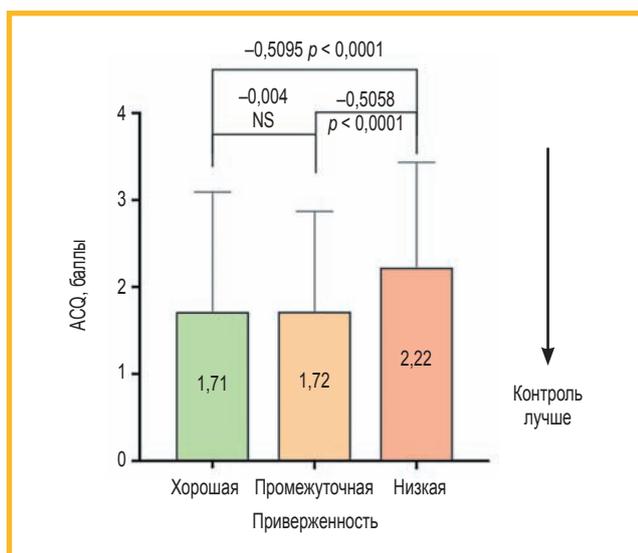


Рис. 5. Приверженность терапии (оценка по шкале TAI-12) и средний уровень контроля над бронхиальной астмой (по опроснику ACQ-5)

Примечание: TAI (*Test of the Adherence to Inhalers*) – тест на приверженность ингаляторам; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой

Figure 5. Treatment adherence (assessed using TAI-12) and asthma control (assessed using ACQ-5)

2019) (табл. 4, 5). Больные ТБА, получающие терапию в рамках 5-го шага, в этот анализ не включались. Обобщенные результаты для 3-го и 4-го шага представлены на рис. 5. Как видно из представленных результатов, у больных, получавших более современные лекарственные препараты и режимы терапии, – иГКС / ДДБА в режиме MART и иГКС / ДДБА в форме ЭМДА (БДП / ФОРМ), отмечен достоверно более высокий уровень контроля над БА по сравнению с таковым при приеме обычных иГКС / ДДБА дважды в день. Также у пациентов, получающих терапию 4-го шага (GINA, 2019), лучший контроль достигался при использовании комбинации ФФ / ВИЛ 1 раз в день, однако в связи с тем, что в исследование не включались пациенты, получавшие низкую дозу ФФ / ВИЛ, получить данные для 3-го шага терапии не представлялось возможным. При этом различия в уровне контроля превышали уровень минимальных клинически значимых отличий (> 0,5 балла по ACQ). Кроме того, продемонстрирована достоверно более низкая частота обострений БА при использовании терапевтических опций, включавших иГКС / ДДБА в форме ЭМДА и иГКС / ДДБА в режиме MART, по сравнению с таковыми при традиционной базисной терапии иГКС / ДДБА в форме дозированных аэрозольных инга-

**Таблица 3**  
*Приверженность терапии в зависимости от режима назначения комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов*

**Table 3**  
*Adherence to therapy depending on the dosing regimen of combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β<sub>2</sub>-agonists*

Режим терапии	Среднее значение TAI, n (SD)	Приверженность больных терапии, %		
		хорошая	промежуточная	низкая
ФФ / ВИЛ 1 раз в день	41,5 (8,46)	13,8	34,0	52,1
иГКС / ДДБА 2 раза в день	43,02 (6,71)	19,7	26,7	53,6
иГКС / ДДБА в режиме MART	44,57 (6,10)*	28,3	29,9	41,7

Примечание: TAI (*Test of the Adherence to Inhalers*) – тест на приверженность ингаляторам; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; ФФ / ВИЛ – фиксированная комбинация флутиказона фуората и вилантерола; ДИ – доверительный интервал; SD – стандартное отклонение; MART (*Maintenance and Reliever Therapy*) – режим единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов; \* – p = 0,0029 vs комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов 2 раза в день и p = 0,0009 vs фиксированной комбинации флутиказона фуората и вилантерола 1 раз в день.

Note: \*, p = 0,0029 vs combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β<sub>2</sub>-agonists twice a day and p = 0,0009 vs a fixed combination of fluticasone furoate and vilanterol once a day.

**Таблица 4**  
*Эффективность и безопасность различных вариантов терапии для 3-го шага по GINA*

**Table 4**  
*Effectiveness and safety of different therapies at GINA Step 3*

Параметры оценки эффекта	Варианты терапии GINA, 3-й шаг			
	иГКС / ДДБА фиксированные комбинации (размер частиц – 2–5 мкм)	иГКС / ДДБА свободные комбинации	БДП / ФОРМ в виде ЭМДА	иГКС / ФОРМ в режиме MART
	n = 652	n = 303	n = 330	n = 91
Оценка по ACQ, средний балл, n (SD)	2,05 (1,191)	2,28 (1,168)*	1,46 (1,121)**	1,46 (1,437)**
Среднее число обострений, при которых требуется медицинская помощь, на 1 больного в год, n (SD)	1,23 (1,244)	1,35 (1,331)*	0,79 (1,180)**	1,04 (1,182)**

Начало. Продолжение табл. 4 см. на стр. 622

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 621

Оценка по TAI, средний балл, <i>n</i> (SD)	42,1 (6,822)	41,1 (7,450)	43,4 (6,306)*	42,4 (6,652)
Больные с НЯ, <i>n</i> (%)	236 (36,2)	113 (37,3)	84 (25,5) ОШ – 0,60 (0,4491–0,8093)***	35 (38,5)
Среднее число ингаляций для купирования симптомов в неделю, <i>n</i> (SD)	7,54 (8,887)	9,24 (9,117)*	5,02 (6,630)**	8,18 (10,45)

Примечание: GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; ЭМДА – экстрамелкодисперсный аэрозоль; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ФОРМ – формотерол; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; БДП – беклометазона дипропионат; MART (*Maintenance and Reliever Therapy*) – режим единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; TAI (*Test of the Adherence to Inhalers*) – тест на приверженность ингаляторам; ДИ – доверительный интервал; SD – стандартное отклонение; ОШ – отношение шансов; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,0001$  vs фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов (ANOVA для множественных сравнений); \*\*\* –  $p = 0,0007$  vs фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов (тест χ<sup>2</sup>).

Note: \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,0001$  vs fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β<sub>2</sub>-agonists (ANOVA for multiple comparisons); \*\*\*,  $p = 0,0007$  vs fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β<sub>2</sub>-agonists (χ<sup>2</sup> test)

**Таблица 5**  
**Эффективность и безопасность различных вариантов терапии для 4-го шага по GINA**  
**Table 5**  
**Effectiveness and safety of different therapies at GINA Step 4**

Параметры оценки эффекта	Варианты терапии GINA, 4-й шаг				
	иГКС / ДДБА фиксированные комбинации (средний размер частиц 2–5 мкм)	иГКС / ДДБА свободные комбинации	БДП / ФОРМ в виде ЭМДА	иГКС / ФОРМ в режиме MART	иГКС / ДДБА для приема 1 раз в день
	<i>n</i> = 435	<i>n</i> = 111	<i>n</i> = 337	<i>n</i> = 196	<i>n</i> = 39
Оценка по ACQ, средний балл, <i>n</i> (SD)	2,91 (1,263)	2,44 (1,227)	1,33 (1,120)**	1,07 (1,216)**	1,21 (1,279)**
Среднее число обострений, при которых требуется медицинская помощь, на 1 больного в год, <i>n</i> (SD)	1,53 (1,353)	1,60 (1,331)	0,86 (1,351)**	0,73 (1,043)**	1,00 (0,9177)
Оценка по TAI, средний балл, <i>n</i> (SD)	42,9 (6,257)	48,8 (6,623)	45,3 (5,370)**	45,5 (5,725)**	43,4 (6,551)
Больные с НЯ, <i>n</i> (%)	163 (37,5)	47 (42,3)	81 (24,0) ОШ – 0,53 (0,3826–0,7259)***	34 (17,4) ОШ – 0,35 (0,2293–0,5331)***	11 (28,2)
Среднее число ингаляций для купирования симптомов в неделю, <i>n</i> (SD)	9,25 (10,36)	12,65 (13,38)*	5,32 (7,551)**	4,13 (6,424)**	3,62 (6,512)*

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; БДП – беклометазона дипропионат; ЭМДА – экстрамелкодисперсный аэрозоль; ФОРМ – формотерол; MART – режим единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; TAI (*Test of the Adherence to Inhalers*) – тест на приверженность ингаляторам; ДИ – доверительный интервал; SD – стандартное отклонение; ОШ – отношение шансов; \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,0001$  vs фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов (ANOVA для множественных сравнений); \*\*\* –  $p < 0,0001$  vs фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов (тест χ<sup>2</sup>).

Note: \*,  $p < 0,01$ ; \*\*,  $p < 0,0001$  vs fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β<sub>2</sub>-agonists (ANOVA for multiple comparisons); \*\*\*,  $p < 0,0001$  vs fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β<sub>2</sub>-agonists (χ<sup>2</sup> test).

ляторов и порошковых ингаляторов с масс-медианым размером частиц 2–5 мкм (ниже на 35 и 45 % соответственно) (рис. 6). В отношении иГКС / ДДБА для однократного применения достоверного снижения частоты обострений не показано, что может быть связано с немногочисленностью выборки пациентов в этой подгруппе, не позволившей достичь статистической значимости.

По сравнению с больными, получавшими фиксированные комбинации иГКС / ДДБА, у пациентов, которым назначались свободные комбинации этих препаратов, установлены более низкие показатели контроля над заболеванием, чаще использовались дополнительные ингаляции для облегчения симптомов. У этих больных чаще отмечались обострения БА.

## Нежелательные эффекты терапии

НЯ при иГКС-содержащей терапии зарегистрированы у 31,7 % больных общей популяции исследования (среди получавших терапию 5-го шага по GINA – 38 % случаев). Максимальная частота возникновения НЯ отмечалась у лиц, получавших наиболее распространенные препараты для лечения среднетяжелой и ТБА, – фиксированные комбинации иГКС / ДДБА в форме дозированных аэрозольных ингаляторов и порошковых ингаляторов с масс-медианым размером частиц в диапазоне 2–5 мкм (НЯ отмечались у 42,3 % пациентов этой группы) и свободные комбинации иГКС и ДДБА (37,5 % пациентов). Однако при использовании более со-

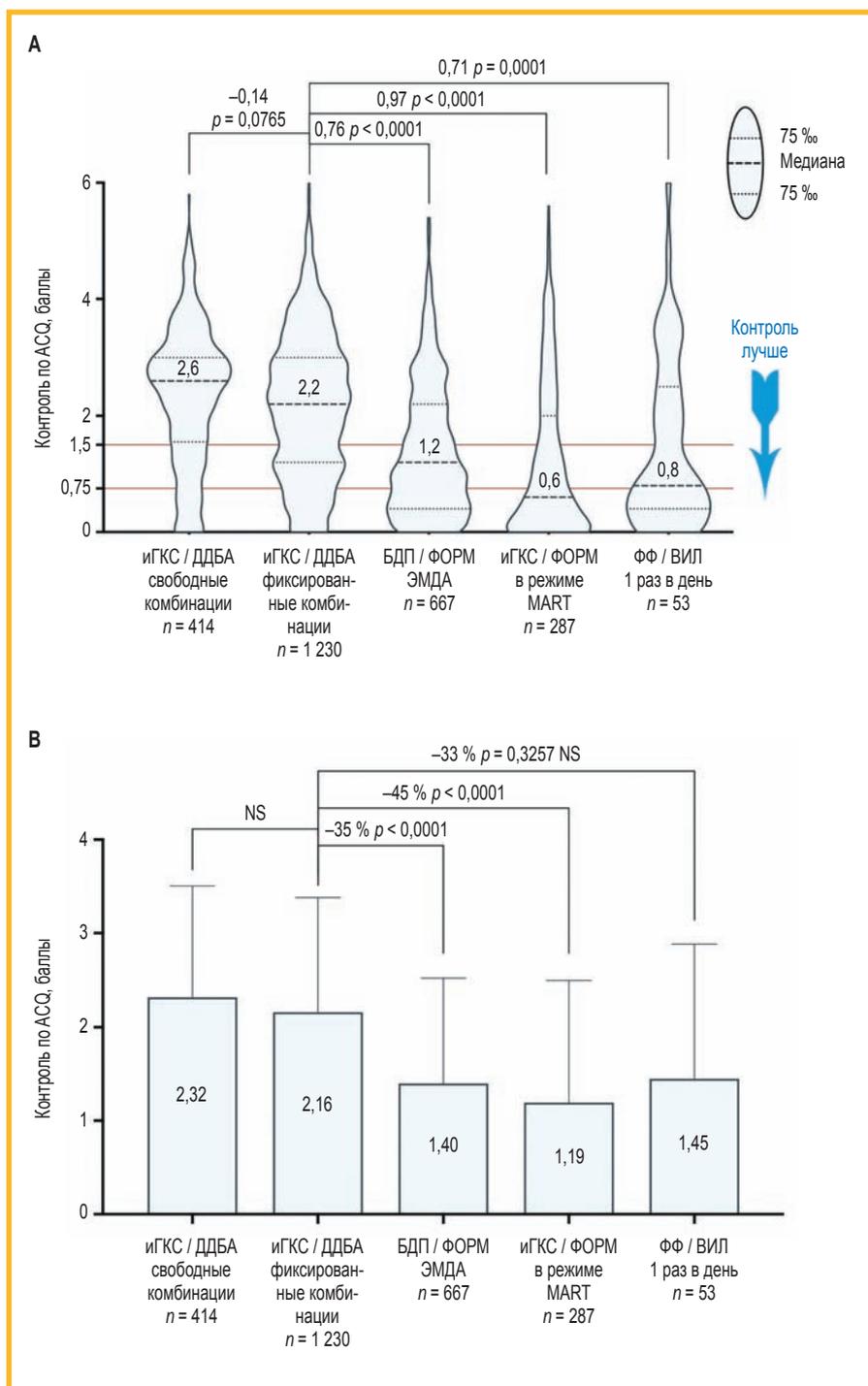


Рис. 6. Влияние различных схем назначения комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β-агонистов на: А – контроль над бронхиальной астмой; В – среднее число обострений

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; ФФ – флутиказона фураат; ВИЛ – вилантерол; MART (Maintenance and Reliever Therapy) – режим единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов; ЭМДА – экстрамелкодисперсный аэрозоль.

Figure 6. Influence of various dosing regimens of a combination of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β-agonists on: A, control over asthma; B, the average number of exacerbations

временных лекарственных препаратов и режимов терапии улучшилась переносимость терапии. Так, при использовании фиксированной комбинации иГКС / ДДБА, применяемой 1 раз в день, у 28,2 % пациентов отмечались НЯ. При использовании иГКС / ДДБА в форме ЭМДА НЯ отмечались на 40–47 % реже по сравнению с пациентами, получавшими комбинированные препараты в виде обычных дозированных аэрозолей и порошковых ингаляторов (разница достоверна). Наилучшая переносимость отмечалась в подгруппе получавших комбинацию иГКС / ДДБА в режиме MART – доля лиц с НЯ на фоне терапии единым ингалятором, была наименьшей среди всей выборки (рис. 7).

## Обсуждение

В выборке пациентов, принявших участие в данном исследовании, отражена популяция больных БА, постоянно обращающихся к врачам первичного звена. Больные включались в исследование по мере обращения к врачу, единственными ограничениями для участия в исследовании были обострения БА и неспособность больного заполнить предложенные вопросники. Таким образом, в исследование включены > 80 % больных из числа всех посетивших врача.

Среди включенных в исследование, независимо от объема терапии, преобладали пациенты с некон-

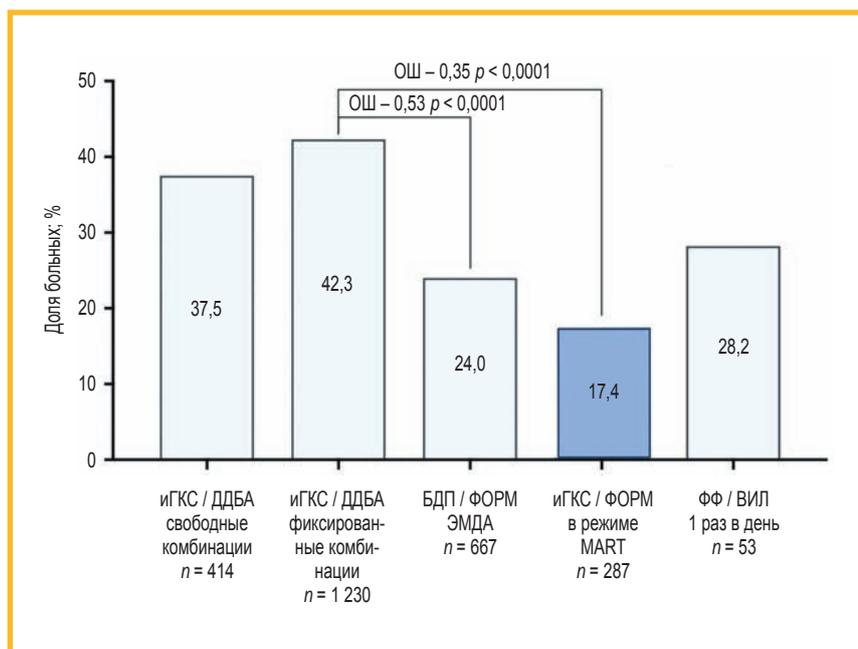


Рис. 7. Доля больных, у которых в ходе проводимой терапии отмечены нежелательные явления; %  
 Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; ФФ – флутиказона фураат; ВИЛ – вилантерол; MART (Maintenance and Reliever Therapy) – режим единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов; ЭМДА – экстрамелкодисперсный аэрозоль; ОШ – отношение шансов.  
 Figure 7. Rate of patients with adverse events during the therapy; %

тролируемой БА (см. рис. 1). По сравнению с аналогичным исследованием, проведенным с участием российских больных (2010) [10], положительных тенденций в плане контроля над БА в данной работе не выявлено.

Полученные данные позволяют идентифицировать ряд факторов, которые мешают больным хорошо контролировать БА. В первую очередь, следует указать на низкую приверженность терапии более чем в 50 % случаев. Оказалось, что 75,5 % пациентов не только забывают принимать препараты для базисной терапии, но и не менее часто (68,7 % случаев) по разным причинам прерывают терапию без консультации врача. НЯ от проводимой терапии в течение 1 года, предшествовавшего включению в исследование, зарегистрированы у 31,7 % больных. По результатам дополнительного анализа показано, что при развитии НЯ приверженность терапии (средний балл по ТАИ) достоверно снижалась ( $p = 0,0012$ ).

Ко второй группе факторов, ассоциированных с недостаточным контролем над БА, могут быть отнесены низкие показатели спирометрии, высокая степень обратимости и формирование фиксированной обструкции. Идентификация этих факторов указывает на необходимость проведения плановых спирометрических исследований в дополнение к клинической оценке уровня контроля.

Определение клинического фенотипа заболевания у больных нетяжелой БА, по-видимому, не имеет большой клинической ценности для выбора медикаментозной терапии. Идентифицировать клинически значимые различия между отдельными фенотипами, за исключением более тяжелого течения БА у больных, страдающих ХОБЛ и БА и аспирином-ассоциированной БА, не удалось. С другой стороны, в данной работе должная оценка фенотипов неконтролируемой ТБА не представлена, т. к. такие больные относительно редко встречаются в практике врачей первичного звена (4 % от общего числа).

## Заключение

По результатам исследования показано, что в условиях реальной клинической практики существуют потенциальные механизмы для увеличения приверженности терапии и повышения уровня контроля над БА. Во-первых, при назначении комбинаций иГКС / ФОРМ в режиме MART отмечено достоверное увеличение приверженности терапии, контроля над заболеванием и 45%-ное снижение числа обострений и частоты НЯ по сравнению с терапией иГКС / ДДБА в обычном режиме (см. рис. 5). Во-вторых, повышению эффективности терапии способствовало использование на 3-м и 4-м шагах терапии (GINA) новых методов лечения. При использовании фиксированной комбинации иГКС / ДДБА в форме ЭМДА отмечено достоверное улучшение контроля над БА и снижение частоты обострений по сравнению с наиболее распространенными комбинациями иГКС / ДДБА и свободными комбинациями иГКС и ДДБА. Кроме того, высокая эффективность в отношении достижения контроля над БА продемонстрирована в группе пациентов, получавших комбинацию иГКС / ДДБА (ФФ / ВИЛ) 1 раз в день. Помимо продемонстрированной эффективности в отношении контроля над БА и риска обострений, использование новых методов ингаляционной терапии также характеризовалось благоприятным профилем переносимости и более редкими НЯ по сравнению с таковым при использовании привычных комбинаций.

## Литература

1. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844. DOI: 10.1164/rccm.200401-0330C.
2. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003; 361 (9363): 1071–1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.

3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
4. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014; (2): 11–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-11-32.
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 10.1183/09031936.00.16580200.
6. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
7. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
8. Braido F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir. Res.* 2016; 17: 51. DOI: 10.1186/s12931-016-0374-z.
9. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
10. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
11. Herland K., Akselsen J.P., Skjongsberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease? *Respir. Med.* 2005; 99 (1): 11–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.03.026.
12. Bjermer L. Evidence-based recommendations or “Show me the patients selected and I will tell you the results”. *Respir. Med.* 2006; 100 (Suppl. 1): S17–21. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.023.
13. Braunholtz D.A., Edwards S.J.L., Lilford R.J. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a “trial effect”. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54 (3): 217–224. DOI: 10.1016/s0895-4356(00)00305-x.
14. Vrijens B., Dima A.L., Van Ganse E. et al. What we mean when we talk about adherence in respiratory medicine. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4 (5): 802–812. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.019.
15. Conn V.S., Ruppert T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev. Med.* 2017; 99: 269–276. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.03.008.
16. Price D., Brusselle G., Roche N. et al. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe*. 2015; 11 (1): 26–38. DOI: 10.1183/20734735.015414.
17. Plaza V., Fernández-Rodríguez C., Melero C. et al. Validation of the “Test of the Adherence to Inhalers” (TAI) for asthma and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (2): 142–152. DOI: 10.1089/jamp.2015.1212.
18. Juniper E.F., Svensson K., Mörk A.C., Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir. Med.* 2005; 99 (5): 553–558. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.10.008.
19. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
20. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
21. Tashkin D.P., Chipps B.E., Trudo F., Zangrilli J.G. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses. *J. Asthma*. 2014; 51 (6): 603–609. DOI: 10.3109/02770903.2014.895012.
22. Carr T.F., Zeki A.A., Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (1): 22–37. DOI: 10.1164/rccm.201611-2232PP.
23. Beutner D.A. Obesity and asthma. *Clin. Chest Med.* 2009; 30 (3): 479–488. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.05.002.
24. Ulrik C.S., Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 892–896. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d27.x.
25. ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 744–748. DOI: 10.1164/ajrcm.164.5.2011026.
26. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
27. Gibson P.G., McDonald V.M., Marks G.B. Asthma in older adults. *Lancet*. 2010; 376 (9743): 803–813. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61087-2.
28. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; (2): 15–26. Доступно на: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_2\\_2013\\_15.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2013_15.pdf)

Поступила: 15.06.21  
Принята к печати: 13.09.21

## References

1. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844. DOI: 10.1164/rccm.200401-033OC.
2. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003; 361 (9363): 1071–1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
4. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Russian Respiratory Society national guidelines on diagnosis and management of patients with bronchial asthma]. *Pul'monologiya*. 2014; (2): 11–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-11-32 (in Russian).
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 10.1183/09031936.00.16580200.
6. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
7. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
8. Braido F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir. Res.* 2016; 17: 51. DOI: 10.1186/s12931-016-0374-z.
9. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
10. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. [Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKА multi-center observational study]. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
11. Herland K., Akselsen J.P., Skjongsberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease? *Respir. Med.* 2005; 99 (1): 11–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.03.026.

12. Bjermer L. Evidence-based recommendations or “Show me the patients selected and I will tell you the results”. *Respir. Med.* 2006; 100 (Suppl. 1): S17–21. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.023.
13. Braunholtz D.A., Edwards S.J.L., Lilford R.J. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a “trial effect”. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54 (3): 217–224. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00305-x.
14. Vrijens B., Dima A.L., Van Ganse E. et al. What we mean when we talk about adherence in respiratory medicine. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4 (5): 802–812. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.019.
15. Conn V.S., Ruppert T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev. Med.* 2017; 99: 269–276. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.03.008.
16. Price D., Brusselle G., Roche N. et al. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe*. 2015; 11 (1): 26–38. DOI: 10.1183/20734735.015414.
17. Plaza V., Fernández-Rodríguez C., Melero C. et al. Validation of the “Test of the Adherence to Inhalers” (TAI) for asthma and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (2): 142–152. DOI: 10.1089/jamp.2015.1212.
18. Juniper E.F., Svensson K., Mörk A.C., Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir. Med.* 2005; 99 (5): 553–558. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.10.008.
19. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
20. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
21. Tashkin D.P., Chipps B.E., Trudo F., Zangrilli J.G. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses. *J. Asthma*. 2014; 51 (6): 603–609. DOI: 10.3109/02770903.2014.895012.
22. Carr T.F., Zeki A.A., Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (1): 22–37. DOI: 10.1164/rccm.201611-2232PP.
23. Beuther D.A. Obesity and asthma. *Clin. Chest Med.* 2009; 30 (3): 479–488. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.05.002.
24. Ulrik C.S., Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 892–896. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d27.x.
25. ten Brinke A., Zwiderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 744–748. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026.
26. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
27. Gibson P.G., McDonald V.M., Marks G.B. Asthma in older adults. *Lancet.* 2010; 376 (9743): 803–813. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61087-2.
28. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [Agreed recommendations on the rationale for the choice of therapy for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of small airways]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013; (2): 15–26. Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_2\\_2013\\_15.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2013_15.pdf) (in Russian).

Received: June 15, 2021

Accepted for publication: September 13, 2021

#### Информация об авторах / Author Information

**Архипов Владимир Владимирович** — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: [arkhipov@gmx.us](mailto:arkhipov@gmx.us) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

**Vladimir V. Arkhipov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: [arkhipov@gmx.us](mailto:arkhipov@gmx.us) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

**Айсанов Заурбек Рамазанович** — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical

University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: тел.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Head of the Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

#### Участие авторов

**Архипов В.В.** — сбор и обработка материала, написание текста (40 %) **Авдеев С.Н.** — написание и редактирование текста (30 %) **Айсанов З.Р.** — написание и редактирование текста (30 %) Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Arkhipov V.V.** — collection and processing of the material, writing the text (40%) **Avdeev S.N.** — writing and editing the text (30%) **Aisanov Z.R.** — writing and editing the text (30%) All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.