

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 31, № 5, 2021



Постковидное состояние у взрослых и детей

Распространенность болезней органов дыхания в Российской Федерации





Будущее ваших пациентов начинается сегодня¹⁻³



ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА
вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фураат

Треледжи Эллипта показан для применения 1 р/сутки в качестве поддерживающей терапии у взрослых с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени, не отвечающих в достаточной степени на терапию комбинацией ИГКС/ДДБА или ДДАХ/ДДБА.³

Сегодня. Завтра. Треледжи.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты, ДДБА – длительно действующие β2-агонисты

1. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:438–446; 2. Lipson DA et al. N Engl J Med 2018; 378:1671–1680; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Треледжи Эллипта» (порошок для ингаляций дозированных). Регистрационное удостоверение ЛП-005809 от 23.09.2019.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА №ЛП 005809 от 30.10.2020 г. Торговое наименование препарата. Треледжи Эллипта. Международное непатентованное название (МНН). вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат. Лекарственная форма. Порошок для ингаляций дозированный. Показания к применению. 1. Бронхиальная астма. Поддерживающая терапия бронхиальной астмы. 2. ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)/ Поддерживающая терапия у взрослых с ХОБЛ средней и тяжелой степени, не отвечающая в достаточной степени на терапию комбинацией ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими бета2-агонистами или комбинацией длительно действующими бета 2-агонистами и длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов. Противопоказания. Препарат противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока; пациентам, имеющим в анамнезе повышенную чувствительность к вилантеролу, умеклидинию, флутиказона фураату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата - детям до 18 лет. С осторожностью. Пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи, с синдромом или тиреотоксикозом и пациентам с нетипичной реакцией на агонисты бета2-адренорецепторов, пациентам с туберкулезом легких, а также с хроническими или нелечеными инфекциями, пациентам с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Данные по применению препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин ограничены. В доклинических исследованиях выявлена репродуктивная токсичность при экспозиции, которая не является клинически значимой. Применение препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяются ли вилантерол, умеклидиний, флутиказона фураат или их метаболиты с грудным молоком у человека. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. Необходимо принять решение либо об отмене препарата Треледжи Эллипта, либо о прекращении грудного вскармливания, принимая во внимание пользу терапии для матери и пользу грудного вскармливания для ребенка. Способ применения и дозы. Предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендованная и максимальная доза - одна ингаляция препарата Треледжи Эллипта один раз в сутки в одно и то же время суток ежедневно. После ингаляции пациенту следует прополоскать рот водой, не проглатывая ее. Побочное действие. Часто: пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, фарингит, ринит, синусит, грипп, назофарингит, кандидоз полости рта и горла, инфекция мочевыводящих путей, головная боль, кашель, боль в ротовой полости, запор, артралгия, боль в спине. Частота случаев пневмонии при применении препарата Треледжи Эллипта сопоставима с частотой, наблюдавшейся при применении комбинации вилантерола и флутиказона фураата в дозировке 22 мкг + 92 мкг/доза в клинических исследованиях при ХОБЛ. Нечасто: вирусная инфекция дыхательных путей, наджелудочковая тахикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, дисфония, сухость слизистой оболочки полости рта, переломы. Передозировка. Передозировка препаратом Треледжи Эллипта может вызывать развитие признаков, симптомов или нежелательных эффектов, обусловленных фармакологическим действием отдельных компонентов препарата. Специфическое лечение передозировки препаратом Треледжи Эллипта отсутствует. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим наблюдением. Взаимодействие с другими препаратами. При назначении препарата в терапевтических дозах клинически значимые лекарственные взаимодействия вилантерола, умеклидиния или флутиказона фураата считаются маловероятными вследствие низких концентраций данных веществ в плазме крови при ингаляционном введении. Бета-адреноблокаторы могут ослаблять или препятствовать действию агонистов бета2-адренорецепторов, таких как вилантерол. При необходимости применения бета-адреноблокаторов следует рассмотреть возможность применения кардоселективных бета-адреноблокаторов; однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении как неселективных, так и селективных бета-адреноблокаторов. Одновременное применение препарата Треледжи Эллипта и других антимускариновых препаратов длительного действия или агонистов бета2-адренорецепторов длительного действия не изучалось и не рекомендуется, поскольку может усилить нежелательные реакции. Форма выпуска, условия отпуска из аптеки. Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг/доза. По рецепту.

Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, к. 4, БЦ «Ариус III» - АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EACU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 638-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru

ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ ПРИНАДЛЕЖАТ ГРУППЕ КОМПАНИЙ GSK ИЛИ ИСПОЛЗУЮТСЯ ПО ЛИЦЕНЗИИ ГРУППЫ КОМПАНИЙ GSK.

© ГРУППА КОМПАНИЙ GSK ИЛИ ЕЕ ЛИЦЕНЗИАР, 2021.

На правах рекламы. PM-RU-FVU-JRNA-210001 | март 2021



Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Традицией журнала «Пульмонология» является разностороннее обсуждение острых вопросов. Не исключением явился № 5 за 2021 г., на страницах которого поднимается малоизученная тема последствий перенесенного COVID-19.

Постковидное состояние (ПКС) характеризуется разнообразием системных, сердечных, легочных, желудочно-кишечных, неврологических и психосоциальных симптомов. Серьезность проблемы ПКС подтверждена по результатам многочисленных исследований, однако в передовой статье *Д.В.Баймухамбетовой и соавт.* «Постковидное состояние у взрослых и детей» показано, что в России данному вопросу не уделяется достаточно внимания. Отрицательный результат теста на SARS-CoV-2, проведенного методом полимеразной цепной реакции, не должен считаться признаком выздоровления от COVID-19, при этом ближайшими задачами являются детальное фенотипирование ПКС и определение подходов к его профилактике и лечению.

Целью работы *М.В.Самсоновой и соавт.* «Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19» явилось изучение функционального состояния и динамики рентгенологических и гистологических изменений в легких в постковидный период. Полученные данные, диктующие необходимость диагностики нарушений в микроциркуляторном русле и поиска терапевтических стратегий, важны для понимания патогенеза постковидного синдрома.

По окончании острого периода COVID у переболевших часто сохраняются одышка, усталость, утомляемость, мышечная слабость, нарушения сна, кашель, сердцебиение. В исследовании *О.И.Савушкиной и соавт.* «Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19» обосновывается целесообразность проведения оценки функциональных показателей системы дыхания для выявления и коррекции нарушений.

По данным работы *В.П.Золотницкой и соавт.* «Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19» продемонстрировано, что прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах легких, появление локальных зон гипоперфузии, сохраняющиеся участки «матового стекла» и другие изменения могут свидетельствовать о формировании фиброза с последующим исходом в вирус-ассоциированное интерстициальное заболевание легких.

В статье *А.Г.Чучалина и соавт.* «Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации» Вашему вниманию представлен унифицированный вопросник, предназначенный для проведения скрининга нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, использование которого позволит существенно оптимизировать рабочее время врача и повысить эффективность диагностики заболеваний.

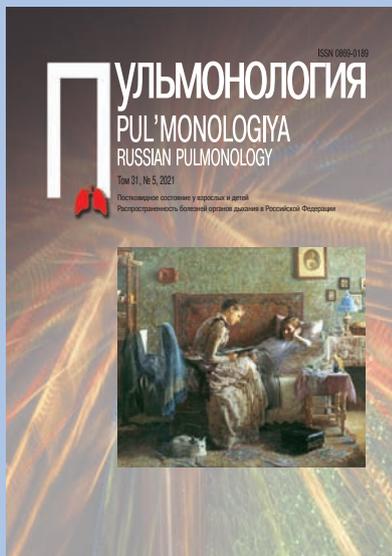
В обзоре *И.В.Лещенко и Т.В.Глушковой* «О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию» рассматриваются патоморфологические и рентгенологические изменения в легких, а также их функциональные особенности после перенесенного COVID-19. Сделано заключение о том, что вирус SARS-CoV-2 обладает профибротическим свойством.

Тема ретроспективной статьи *А.Г.Чучалина и Д.Г.Солдатова* «Синдром послевирусной астении (лекция)», опубликованной в 1989 г., сегодня как никогда актуальна. В качестве возможных причин появления хронической усталости и астении после перенесенной вирусной инфекции указываются прямое повреждающее действие вирусов или их персистенция в различных органах и тканях. Таким образом, многие симптомы и клинические особенности вирусных инфекций могут быть в значительной мере экстраполированы на новое постковидное состояние.

Надеюсь, что указанные публикации послужат побуждающим фактором для дальнейших исследований.

Главный редактор

А.Г.Чучалин



Горохов И.Л. (1886)
«У постели выздоравливающей».
Национальный музей Республики Бурятия



Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования,
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International
Periodicals Directory, INIS Collection Search,
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 12.10.2021

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, 2021

Содержание

Передовая статья

Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.

Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания
в Российской Федерации (2015–2019) 551

**Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А.,
Эль-Тарави Я.А., Бондаренко Е.Д., Капустина В.А., Мунблит Д.Б.**

Постковидное состояние у взрослых и детей 562

Оригинальные исследования

**Самсонова М.В., Контрицков А.С., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю.,
Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянце О.В.**

Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки
после COVID-19 571

Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А.

Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца
после перенесенного COVID-19 580

Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Амосова О.В., Сперанская А.А.

Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 588

**Чучалин А.Г., Аметов А.С., Арутюнов Г.П., Драккина О.М., Мартынов М.Ю.,
Мишланов В.Ю., Мосолов С.Н., Потеев Н.Н., Солдатов Д.Г.**

Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших
новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного
совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного
периода при углубленной диспансеризации 599

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 613

Титова О.Н., Кузубова Н.А., Складорова Д.Б., Петрова М.А.

Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа
тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики 628

Клиническая фармакология

van Hezik E.J.

Важность противовирусных препаратов, содержащих H₂S,
в протоколах лечения COVID-19 636

Овчаренко С.И., Белевский А.С.

Профиль соотношения «польза / риск» для трехкомпонентной терапии
единым ингалятором при лечении больных хронической обструктивной
болезнью легких 645

Обзоры

Лещенко И.В., Глушкова Т.В.

О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных,
перенесших новую коронавирусную инфекцию 653

Осипова В.В., Осипова Г.Л., Зарянова Е.А., Терехов Д.В.

Бронхиальная астма и COVID-19: обзор рекомендаций по ведению пациентов
с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19 663

Заметки из практики

Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зенкова Л.А., Васильева О.В.

Инвазивный аспергиллез, ассоциированный с коронавирусной инфекцией,
вызванной COVID-19 671

Ретроспектива

Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г.

Синдром постлевирусной астении (лекция) 677

Хроника. Информация

Конгресс «Человек и лекарство»: ключевые моменты ПульмоСаммита 683

Contents

Editorial

Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N.

The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015 – 2019) 551

Baimukhambetova D.V., Gorina A.O., Rumyantsev M.A., Shikhaleva A.A., El-Taravi Y.A., Bondarenko E.D., Kapustina V.A., Munblit D.B.

Post-covid condition in adults and children 562

Original studies

Samsonova M.V., Kontorschikov A.S., Cherniaev A.L., Mikhajlichenko K.Yu., Mikhaleva L.M., Mishnev O.D., Zayratyants O.V.

Long-term pathological changes in lungs after COVID-19 571

Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Aseeva N.A., Zaytsev A.A.

Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge 580

Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Amosova O.V., Speranskaya A.A.

Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19 588

Chuchalin A.G., Ametov A.S., Arutyunov G.P., Drapkina O.M., Martynov M.Yu., Mishlanov V.Yu., Mosolov S.N., Potekaev N.N., Soldatov D.G.

Questionnaire for initial self-assessment in post-COVID period: Recommendations of Multidisciplinary expert board on screening of post-COVID syndrome during an expanded medical check-up 599

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 613

Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Petrova M.A.

The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice 628

Clinical pharmacology

van Hezik E.J.

Importance of antiviral H₂S in treatment protocols for COVID-19 636

Ovcharenko S.I., Belevskiy A.S.

Benefit/risk ratio profile of single inhaler triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients 645

Reviews

Leshchenko I.V., Glushkova T.V.

Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease 653

Osipova V.V., Osipova G.L., Zaryanova E.A., Terekhov D.V.

Asthma and COVID-19: An overview of the guidelines for the management of asthma patients during the COVID-19 pandemic 663

Notes

Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zenkova L.A., Vasilieva O.V.

Invasive aspergillosis associated with COVID-19 671

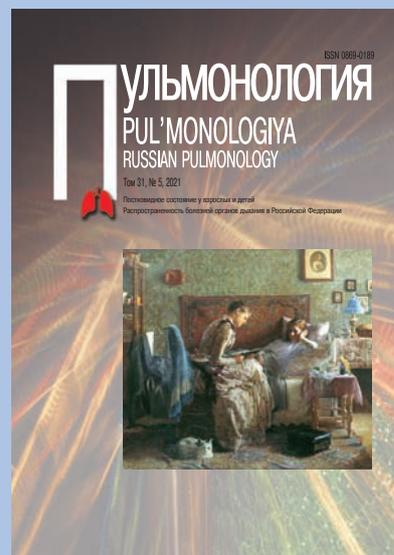
Retrospective

Chuchalin A.G., Soldatov D.G.

Post-viral fatigue syndrome (lecture) 677

Chronicle. Information

Congress "Man and Medicine": Key points of the PulmoSummit 683



Gorokhov I.L. (1886)
"At the bedside of a convalescent".
National Museum of the Republic of Buryatia



Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations
<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 12.10.2021
Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies
Price is free
LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"
Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC
ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,
Yaroslavl region, 152900, Russia
©Pulmonology, 2021

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Авдеев Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии ФМБА», вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председатель проблемной комиссии «Аллергология и клиническая иммунология» РАН, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, член Европейского общества по исследованию гистамина, эксперт научно-технической сферы НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov, Candidate of Medicine, Assistant Professor, General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Phthisiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vigel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Division of Allergology and Clinical Immunology, Federal Academic Center "Immunology Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Vice-President of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Chairman of Task Force on Allergy and Clinical Immunology, Russian Science Academy; a member of European Academy of Allergy and Clinical Immunology; a member of European Histamine Research Society; a Scientific and Technical Expert of Research institute and Republic Research Referral Center of Expertise (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последиplomного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследования антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVR) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD Regionl Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravitlles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела отделения фундаментальных клиничко-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

Редакционный совет

Дирксманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Кириллов Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клиничко-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

Кокосов Алексей Николаевич, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки России, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Natal'ya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Mikhail M. Kirillov, Doctor of Medicine, Honored Member of G.Leibniz Department for Basic Clinical and Biological Research, European Academy of Natural Science; Full Member of Medico-Engineering Academy of Russia, Full Member of Military Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

Aleksey N. Kokosov, Doctor of Medicine, Professor, Honored Master of Sciences of Russian Federation, Corresponding Member of Russian Natural Science Academy (Saint-Petersburg, Russia)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthysiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

Nataliya L. Shapороva, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019)

Е.В.Быстрицкая , Т.Н.Биличенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Одной из наиболее актуальных социально-экономических проблем российского здравоохранения являются болезни органов дыхания (БОД). Целью исследования явилось изучение динамики показателей заболеваемости и смертности от БОД в Российской Федерации за 2015–2019 гг., в т. ч. лиц трудоспособного возраста. **Материалы и методы.** Для анализа использована официальная статистическая информация Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики. **Результаты.** По сравнению с 2015 г. общая заболеваемость (ОЗ) БОД в 2019 г. увеличилась на 5,4 %, пневмониями – на 29,0 %. Превышение среднероссийского уровня ОЗ БОД (40 694,7 случая на 100 тыс.) в 2019 г. отмечено в 5 федеральных округах (ФО), максимальный показатель (50 224,1 случая на 100 тыс.) – в Северо-Западном ФО, а пневмонией (в целом по Российской Федерации – 524,4 случая на 100 тыс.) – в 4 ФО, максимальный уровень (749,2 случая на 100 тыс.) – в Дальневосточном ФО. Показатель смертности (ПС) от БОД в 2015 г. в России составлял 51,8, а в 2018 г. – 41,6 (–19,7 %) случая на 100 тыс. Наиболее высокие ПС от БОД в 2018 г. отмечались в Сибирском (68,0) и Дальневосточном (57,8 случая на 100 тыс.) ФО. Среди трудоспособного населения за период с января по декабрь 2019 г. наиболее высокий уровень ПС от пневмонии отмечался в Дальневосточном ФО (28,2 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста). ПС мужского населения от БОД был в 4,2 раза выше по сравнению с женским (26,7 и 6,3 соответственно на 100 тыс. лиц соответствующего возраста). **Заключение.** Наиболее высокие уровни заболеваемости населения в 2018 и 2019 гг. отмечались в Северо-Западном и Дальневосточном ФО, а превышение ПС от БОД – в Сибирском и Дальневосточном ФО. Для повышения качества медицинской помощи требуется дополнительное изучение.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, все население, общая заболеваемость, инвалидность, смертность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Для цитирования: Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561

The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015 – 2019)

Elena V. Bystritskaya , Tatiana N. Bilichenko

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Respiratory diseases (RD) represent one of the most urgent issues in Russian health care and have high socio-economic significance. **The aim.** To study the dynamics of total morbidity and mortality in the Russian Federation, as well as the mortality associated with RD in the working-age population in 2015 – 2019. **Methods.** The official statistical data of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal State Statistics Service were analyzed. **Results.** In 2019, the total RD-associated morbidity increased by 5.4%, and the prevalence of pneumonia increased by 29.0% compared to 2015. In 5 federal districts (FD), the morbidity exceeded the average Russian morbidity in 2019 (40,694.7). The maximum level was observed in the North-Western FD (50,224.1). The prevalence of pneumonia (Russia – 524.4) in 4 FDs exceeded the average Russian prevalence. The maximum level was reported in the Far Eastern FD (749.2 cases per 100 thousand of the total population). The RD-associated mortality rate in Russia was 51.8 cases per 100 thousand in 2015 and 41.6 cases per 100 thousand in 2018 (–19.7%). In 2018, the highest RD-associated mortality was observed in the Siberian FD (68.0) and Far Eastern FD (57.8 per 100 thousand people). From January to December 2019, the highest mortality associated with pneumonia in the working-age population was observed in the Far Eastern FD (28.2 per 100 thousand people). The RD-associated mortality rate in the male population was 4.2 times higher than in the female population (26.7 and 6.3, respectively, per 100 thousand persons of matching age). **Conclusion.** The highest morbidity was found in 2018 and 2019 in the Northwestern FD and Far Eastern FD. The RD-associated mortality in the Siberian FD and Far Eastern FD exceeded the average Russian values. This last observation requires additional research to improve the quality of medical care.

Key words: respiratory diseases, total population, morbidity, disability, mortality.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. There was no funding for the study.

For citation: Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015 – 2019). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 551–561 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561

Проблема болезней органов дыхания (БОД), имеющая важное социально-экономическое значение, является одной из наиболее актуальных в здравоохранении Российской Федерации. Это связано с тем, что

БОД занимают лидирующую позицию в структуре общей заболеваемости (ОЗ) населения Российской Федерации среди всех болезней и наносят значительный ущерб здоровью населения в связи с временной

и стойкой утратой трудоспособности и смертностью. Доступность первичной и специализированной медицинской помощи, ранняя диагностика и активное диспансерное наблюдение (ДН) пациентов с хроническими БОД, своевременная госпитализация при тяжелых обострениях и последующая реабилитация, вакцинация против респираторных инфекций способствуют повышению качества жизни, снижению заболеваемости и смертности населения от БОД. Продолжительность здоровой жизни населения трудоспособного возраста и активного долголетия являются важными показателями качества медицинской помощи.

Целью исследования явилось изучение динамики показателей заболеваемости и смертности населения Российской Федерации, в т. ч. трудоспособного возраста, от БОД за 2015–2019 гг.

Материалы и методы

С целью оценки динамики показателей ОЗ и смертности (ПС) населения Российской Федерации по федеральным округам (ФО) за период с 2015–2019 гг. по причине БОД (класс X J00–J99 согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, 1989) проведен анализ официальной статистической информации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики^{1–5}.

Регистрация ОЗ по обращаемости населения в медицинские организации в связи с заболеванием проводится в учреждениях здравоохранения, а ПС регистрируются на основании свидетельства о смерти, выданного в медицинской организации и органах записи актов гражданского состояния. Приводятся стандартизованные ПС от БОД, полученные как среднее арифметическое от показателей для пятилетних возрастных групп, взвешенные по единой возрастной структуре. Возраст населения трудоспособного возраста (мужчины 16–59 лет включительно, женщины 16–54 лет включительно, за исключением инвалидов), представленный в статистических материалах, актуален на период 2015–2019 гг.

Одним из показателей уровня организации и качества оказываемой медицинской помощи, а также

работы лечебно-профилактических учреждений являются ДН пациентов с БОД и показатель госпитальной летальности, которые представлены по данным федерального статистического наблюдения по форме № 30^{6,7}.

Показатели проанализированы по ФО (ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный ФО). Крымский ФО фиксируется в статистических материалах за 2015 и 2016 гг., одновременно данные по Республике Крым и Севастополю входят в раздел по ЮФО, в связи с чем отдельно не выделяется.

Результаты

В 2015–2018 гг. в России отмечался рост показателей ОЗ и БОД по числу лиц, впервые и повторно обратившихся за медицинской помощью в учреждения здравоохранения (рис. 1). По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2015 г. ОЗ БОД в расчете на 100 тыс. населения соответствовала показателю 38 612,1 случая на 100 тыс. ($n = 59\,530\,394$). В 2018 г. показатель ОЗ был самым высоким за весь период наблюдения и составлял 40 958,7 на 100 тыс. ($n = 60\,139\,886$). В 2019 г. ОЗ БОД составила 40 694,7 случая на 100 тыс. ($n = 59\,731\,931$).

Показатель ОЗ БОД занимал в 2019 г. лидирующую позицию среди всех заболеваний, опережая болезни системы кровообращения (25 867,9 случая), костно-мышечной системы (13 641,8 случая), мочеполовой системы (11 891,0 случая), органов пищеварения (11 420,2 случая) на 100 тыс.

В структуре ОЗ отдельными БОД в 2019 г. ведущее место занимали острый ларингит и трахеит (2 416,4) и пневмонии (524,4) на 100 тыс. (рис. 2). Среди хронических БОД в 2019 г. среди населения были наиболее распространены хронический и неутонченный бронхит и эмфизема легких – 1 159,7 случая, бронхиальная астма (БА) – 1 085,0 случая, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхоэктатическая болезнь – 564,2 случая, а также интерстициальные, гнойные легочные болезни и болезни плевры – 26,4 случая на 100 тыс. Прирост ОЗ БОД с 2015 г. наблюдался за счет увеличения численности

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость населения России в 2016–2019 гг.: Статистические материалы. М.: 2017–2020; ч. II.

² Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение: Инвалидность. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации 2015–2018 гг.: Статистические материалы. М.: 2016–2019.

⁴ Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. 2019. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207>

⁵ Федеральная служба государственной статистики. Информация: Оперативная информация. Смертность населения трудоспособного возраста за январь–декабрь 2019 г. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

⁶ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.03.19 № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/>

⁷ Приказ Федеральной службы государственной статистики от 03.08.18 № 483 (ред. от 23.07.14) сведения о медицинской организации за 2018, 2019 гг. Форма № 30.

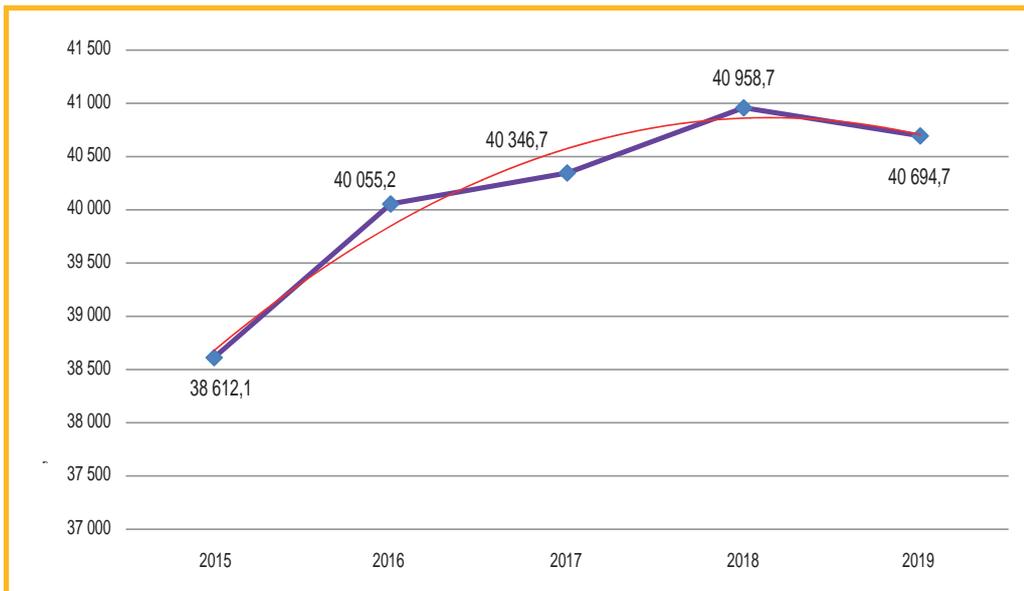


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости болезнями органов дыхания в 2015–2019 гг. в Российской Федерации на 100 тыс. населения: полиномиальная линия тренда

Figure 1. Prevalence of respiratory diseases in 2015 – 2019 per 100 thousand of the total population: polynomial trendline

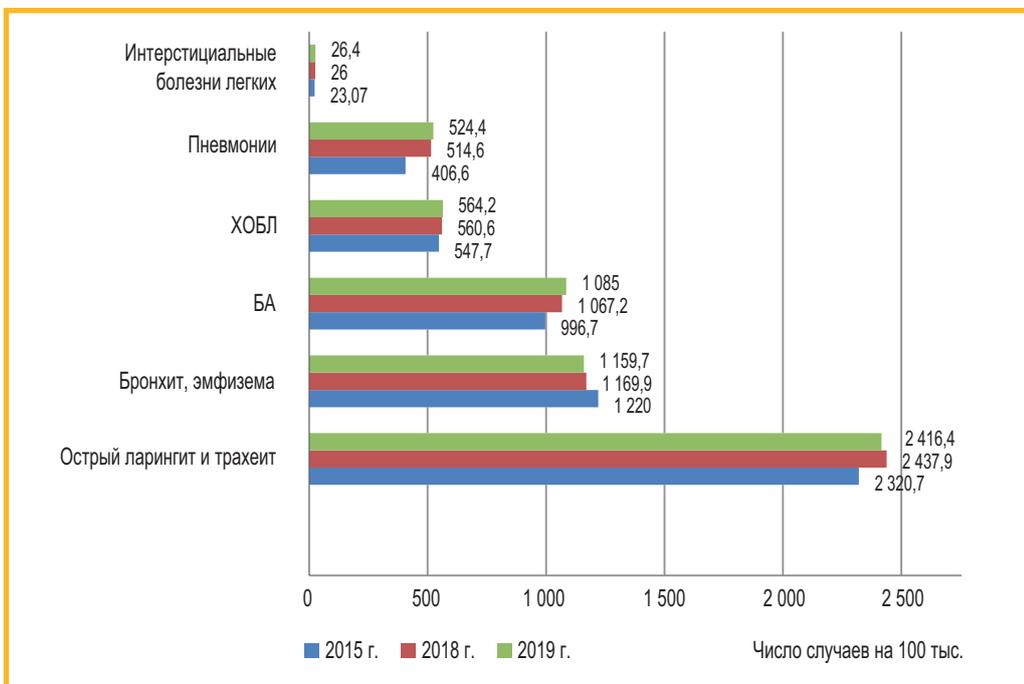


Рис. 2. Структура общей заболеваемости болезнями органов дыхания в 2015, 2018 и 2019 гг. на 100 тыс. населения. Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ОЗ – общая заболеваемость; БОД – болезни органов дыхания.

Figure 2. Breakdown of the total prevalence of respiratory diseases in 2015, 2018, and 2019 (per 100 thousand of the total population)

пациентов с ХОБЛ, БА, интерстициальными, гнойными легочными болезнями и болезнями плевры, а также пневмониями, острым ларингитом и трахеитом.

Превышение среднего уровня ОЗ БОД по России в 2015 г. (38 612,1) отмечалось в 5 ФО. Самый высокий показатель регистрировался в СЗФО – 45 986,1 на 100 тыс. ($n = 6\ 368\ 445$) (табл. 1). В 2019 г. показатель ОЗ БОД в России возрос до 40 694,7 (+5,4 %), в СЗФО – до 50 224,1 (+9,2 %) на 100 тыс. ($n = 7\ 017\ 353$).

Среди субъектов РФ самый высокий показатель ОЗ БОД зафиксирован в Ненецком автономном округе (СЗФО): в 2015 г. – 71 282,9, в 2019 г. – 71 409,3 случая на 100 тыс. Самые низкие показатели ОЗ БОД отмечались в СКФО – 29 561,3 в 2015 г. и 30 423,9 случая на 100 тыс. – в 2019 г., а среди субъектов РФ – в 2015 г.

в Кабардино-Балкарской (23 133,8 случая) и в 2019 г. в Чеченской (СКФО) республиках – 14 991,5 случая на 100 тыс.

В период с 2015 по 2019 гг. отмечался рост заболеваемости населения страны таким социально значимым заболеванием, как пневмония. В 2015 г. показатель заболеваемости пневмониями по обращаемости в России в расчете на 100 тыс. составлял 406,6, в 2018 г. – 514,6, в 2019 г. – 524,4 случая (769 691) на 100 тыс. (см. табл. 1). Рост заболеваемости пневмониями в этот период наблюдался во всех ФО. В 2015 г. самые высокие показатели были зафиксированы на 4 территориях сложной климатической зоны и составляли в ПФО – 461,5; ДВФО – 480,4; УФО – 486,2; СФО – 487,2 случая на 100 тыс., в 2019 г. на тех же территориях – 575,2 (+24,6 %), 609,6 (25,1 %), 660,1 (+35,8 %) и 749,2 (+56,0 %) случая соответст-

Таблица 1
Общая заболеваемость болезнями органов дыхания на 100 тыс. населения по федеральным округам Российской Федерации в 2015 и 2019 гг.

Table 1
The total prevalence of respiratory diseases per 100 thousand in the Federal Districts of the Russian Federation in 2015 and 2019

Федеральный округ	ОЗ на 100 тыс.:			
	БОД		пневмонии	
	2015 г.	2019 г.	2015 г.	2019 г.
ЦФО	36 409,7	38 142,3	310,5	414,2
СЗФО	45 986,1	50 224,1	406,9	452,7
ЮФО	32 869,1	34 363,1	370,3	479,5
СКФО	29 561,3	30 423,9	363,2	465,2
ПФО	43 115,7	43 866,8	461,5	575,2
УФО	40 370,3	44 460,8	486,2	660,1
СФО	38 494,6	41 434,4	487,2	609,6
ДВФО	40 219,1	41 586,9	480,4	749,2
КФО	28 224,9	–	367,1	–
Российская Федерация	38 612,1	40 694,7	406,6	524,4

Примечание: ОЗ – общая заболеваемость; БОД – болезни органов дыхания; ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный, КФО – Крымский федеральные округа.

венно. При этом в ДВФО показатель в 2019 г. возрос в 1,6 раза по сравнению с 2015 г.

В разрезе субъектов самый высокий показатель заболеваемости пневмониями зафиксирован в Приморском крае ДВФО – 1 049,8 случая на 100 тыс.

Самая благоприятная обстановка по заболеваемости пневмониями складывалась в ЦФО (2015 г. – 310,5, 2019 г. – 414,2 случая на 100 тыс.), среди субъектов РФ – в Москве (ЦФО) (220,4 на 100 тыс.).

ДН пациентов с хроническими БОД и после перенесенной пневмонии является важным аспектом

профилактики заболеваемости и смертности от БОД. ДН подлежит взрослому населению с хроническим бронхитом с частыми обострениями, ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью, БА, а также после перенесенной пневмонии. На 31.12.19 показатель ДН пациентов с БОД составил 2 925,7 на 100 тыс. (4 294 404) (рис. 3). Доля наблюдаемых с БОД составляла 6,2 % от всех пациентов, состоящих на ДН со всеми заболеваниями в целом, – 47 264,2 на 100 тыс., или 69 374 804. При этом показатель охвата ДН пациентов с болезнями системы кровообращения составил 33,4 % (15 775,2

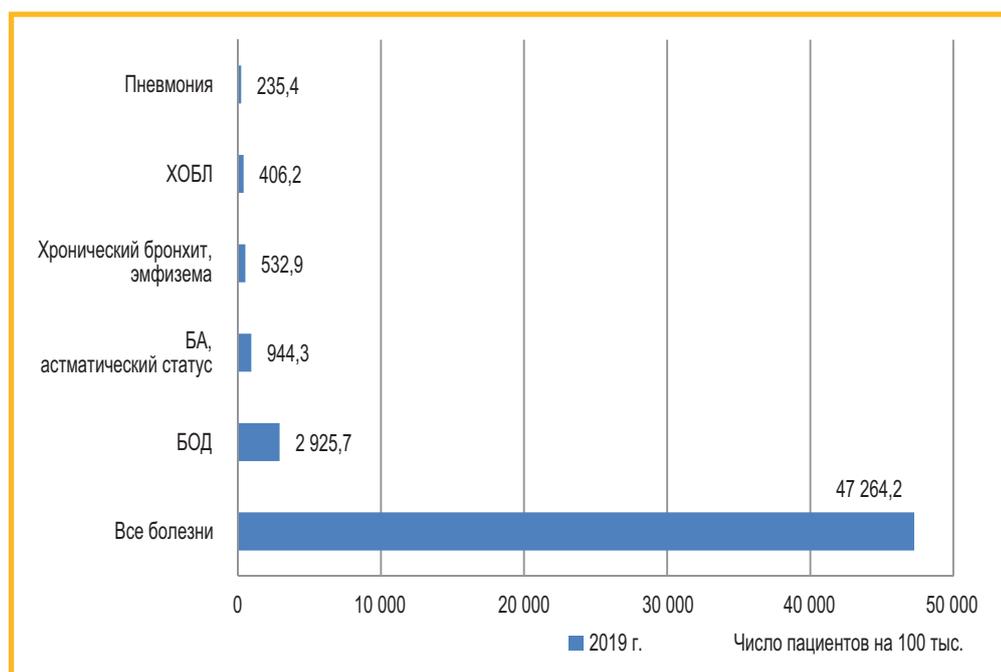


Рис. 3. Диспансерное наблюдение пациентов с болезнями органов дыхания в 2019 г. (на 100 тыс. населения)
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ОЗ – общая заболеваемость; БОД – болезни органов дыхания.
Figure 3. Outpatient follow-up of the patients with respiratory diseases in 2019 (per 100 thousand of the total population)

на 100 тыс.). Наибольшее число больных с БОД, состоящих на ДН, отмечено в СФО (3 857,0 на 100 тыс.), наименьшее – в ЦФО (2 442,0 на 100 тыс.).

По данным анализа изменения численности пациентов со стойкой утратой трудоспособности показано, что в период 2015–2019 гг. наблюдалась тенденция к снижению числа лиц, впервые и повторно признанных *инвалидами*, как от всех болезней в целом, так и от БОД, в частности. Численность впервые признанных инвалидами в связи с нарушениями функций дыхательной системы сократилось на 8 444 (2,9 %) случая – с 28 646 в 2015 г. до 20 202 – в 2019 г. (табл. 2).

За период 2015–2019 гг. сократилось число инвалидов по причине БОД, признанных повторно, – на 26 214 (3,8 %) – с 69 833 до 43 619 человек соответственно. В структуре впервые признанных инвалидами доля лиц с БОД составила 3,2 %, а среди повторно признанных – 4,1 %. В 2015–2019 гг. отмечалась положительная тенденция снижения показателя впервые признанных инвалидами по причине БОД среди взрослого населения в возрасте 18 лет и старше – с 1,2 до 1,0 на 10 тыс., т. е. с 14 до 11 тыс. (табл. 3).

ПС от БОД в 2015 г. составлял 51,8 (75 813) случая, а в 2018 г. снизился до 41,6 (61 150) случая на 100 тыс.

населения, снижение составило –19,7 % по сравнению с 2015 г. (табл. 4, рис. 4). Доля БОД в структуре всех причин смерти составляла 3,3 % (1 245,6 на 100 тыс. населения). По данным Федеральной службы государственной статистики, БОД в 2018 г. в структуре смертности от всех причин занимали 6-е место среди основных причин смерти – 41,6 на 100 тыс. населения (61 150), после болезней системы кровообращения (583,1), новообразований (203,0), внешних причин (98,5), болезней нервной системы (75,0) и органов пищеварения (65,0).

Средний возраст смерти от БОД в 2018 г., по данным Федеральной службы государственной статистики, у мужчин составлял 69,12 года, у женщин – 74,25 года. Отмечалась тенденция к снижению с 2015 г. ПС от БОД, в т. ч. пневмонии, ХОБЛ и БА (рис. 5).

ПС от пневмоний (J12–J16, J18) в 2015 г. составлял 23,7 на 100 тыс. населения (34 710), а в 2018 г. снизился до 17,5 на 100 тыс. населения (25 642). Также в 2018 г. по сравнению с 2015 г. снизился ПС от хронических болезней нижних дыхательных путей (включая ХОБЛ) (J40–J47): 20,2 на 100 тыс. населения (24,1 в 2015 г.), от БА (J45–J46) – 0,9 на 100 тыс. населения (1,1 в 2015 г.). В структуре смертности от БОД доля пневмоний составила в 2018 г. 42,1 %, ХОБЛ – 48,6 %,

Таблица 2

Распределение больных, признанных инвалидами, по преимущественным основным видам стойких нарушений функций организма (по данным Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации) в 2015–2019 гг.

Table 2

The distribution of persons with disabilities by the predominant main types of persistent disorders of the human body functions (according to the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation) in 2015 – 2019

Число больных с нарушениями функций организма	Годы									
	2015		2016		2017		2018		2019	
	Признанные инвалидами по результатам экспертизы									
	впервые	повторно	впервые	повторно	повторно	повторно	впервые	повторно	впервые	повторно
Всего	694 977	1 416 262	666 434	1 367 735	661 715	1 313 715	641 182	1 205 071	635 877	1 058 480
В т. ч. с нарушением функций дыхательной системы	28 646	69 833	27 806	66 222	25 981	59 748	22 306	51 002	20 202	43 619

Таблица 3

Распределение лиц, впервые признанных инвалидами, по причинам инвалидности (по данным Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики)

Table 3

The distribution of the persons who were recognized as disabled for the first time, by the causes of disability (according to the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation and the Federal State Statistics Service)

Число лиц, впервые признанных инвалидами	Год				
	2015	2016	2017	2018	2019
Всего	695 000	666 000	662 000	641 000	636 000
Из них в связи с БОД	14 000	13 000	13 000	12 000	11 000
Всего признаны инвалидами на 10 тыс. населения	59,0	56,8	56,5	54,9	54,6
Из них в связи с БОД	1,2	1,1	1,1	1,0	1,0

Примечание: БОД – болезни органов дыхания.

Таблица 4
Динамика смертности от всех причин и болезней органов дыхания на 100 тыс. населения в 2015–2018 гг.
(по данным Федеральной службы государственной статистики)

Table 4
All-cause mortality rates and mortality associated with respiratory diseases in 2015 – 2018
(per 100 thousand of the total population) (according to the Federal State Statistics Service)

Причина смерти	Год			
	2015	2016	2017	2018
От всех причин (оба пола), в т. ч.:	1 303,6	1 289,3	1 243,6	1 245,6
От БОД (оба пола):	51,8	48,0	42,2	41,6
• мужчины	75,2	70,0	61,8	60,6
• женщины	31,6	28,9	25,4	25,3
Городское население:	45,3	42,9	37,7	37,6
• мужчины	65,6	62,7	54,8	54,4
• женщины	28,2	26,3	23,2	23,4
Сельское население:	70,4	62,4	55,5	53,4
• мужчины	101,2	90,0	80,8	77,6
• женщины	41,9	36,7	32,0	30,9

Примечание: БОД – болезни органов дыхания.

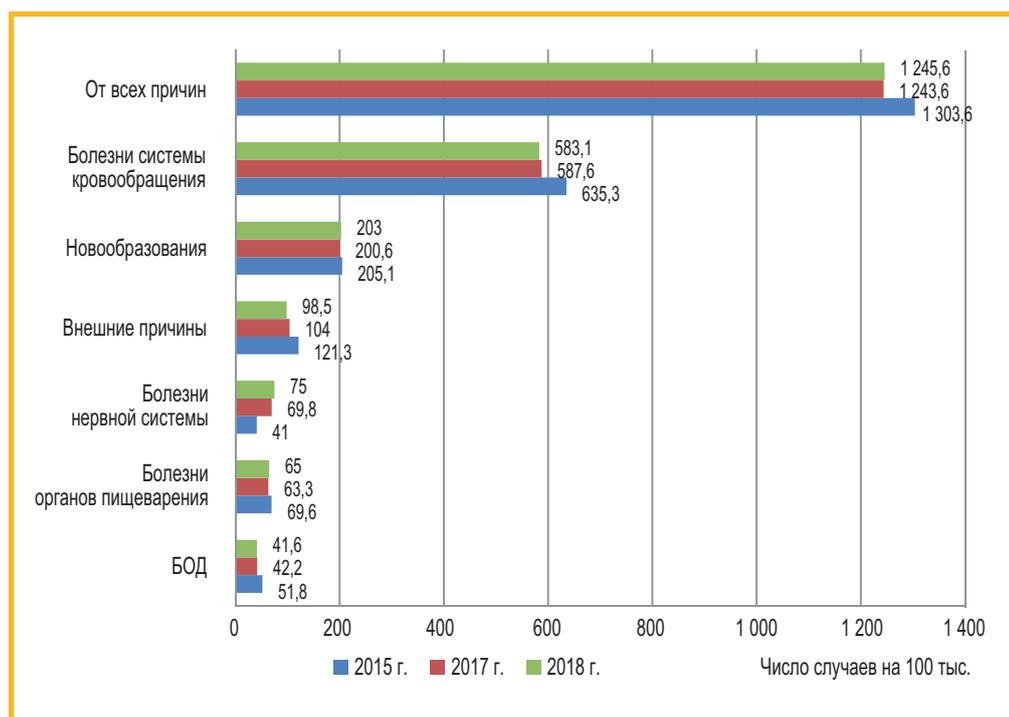


Рис. 4. Смертность от разных причин в 2015, 2017 и 2018 гг. в Российской Федерации на 100 тыс. населения (по данным Федеральной службы государственной статистики)
Примечание: БОД – болезни органов дыхания.

Figure 4. The mortality rates by causes in 2015, 2017, and 2018 in the Russian Federation (according to the Federal State Statistics Service) (per 100 thousand of the total population)

БА – 2,2 %; в 2015 г. на пневмонию приходилось 41 %, ХОБЛ – 46,5 %, БА – 2,1 % всех БОД.

В структуре смертности от БОД в 2018 г. у городских жителей доля смертности от пневмоний была больше (46,5 %), чем у сельского населения (32,6 %), а доля смертности от ХОБЛ была выше таковой среди сельского населения (59,1 %) по сравнению с городским (43,3 %). В 2018 г. от БОД умерли в 2,3 раза больше мужчин, чем женщины (ПС – 60,6 и 25,3 на 100 тыс. населения соответственно), от пневмонии – в 2 раза больше (ПС – 24,6 и 11,3 на 100 тыс. населения соответственно).

Госпитальная летальность по причине БОД в Российской Федерации в 2019 г. составила 1,6 % среди взрослого населения и 2,6 % – среди лиц старше трудоспособного возраста, практически не менялась с 2018 г. (1,6 и 2,5 % соответственно).

В 2015 г. ПС от БОД составлял 24,1, в т. ч. среди мужчин 16–59 лет – 38,2, женщин 16–54 лет – 8,8 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста (табл. 5).

По оперативным данным Федеральной службы государственной статистики, смертность *трудоспособного населения* в 2019 г. от БОД составляла 16,9 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста, это –

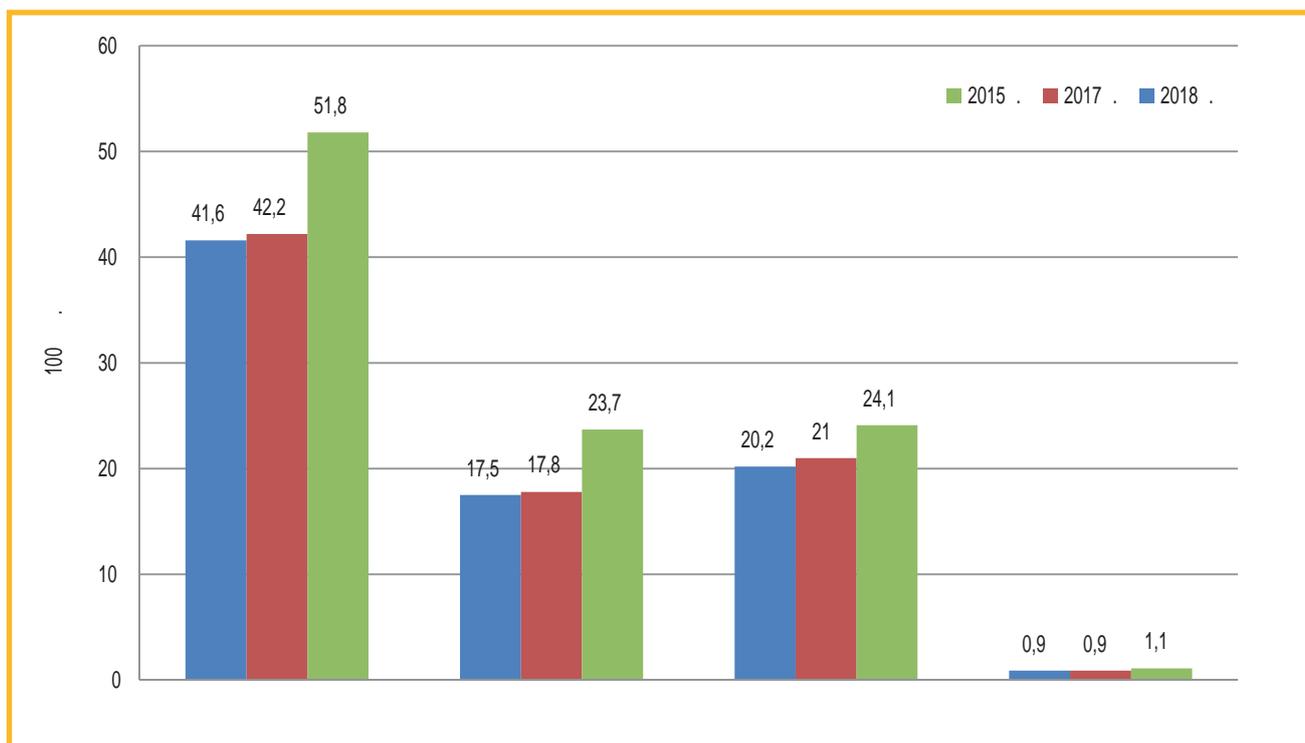


Рис. 5. Структура смертности от болезней органов дыхания в 2015, 2017 и 2018 гг. в Российской Федерации на 100 тыс. населения (по данным Федеральной службы государственной статистики)

Примечание: БОД – болезни органов дыхания; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

Figure 5. Breakdown of mortality associated with respiratory diseases in 2015, 2017, and 2018 in the Russian Federation (according to the Federal State Statistics Service) (per 100 thousand of the total population)

Таблица 5

Динамика смертности населения трудоспособного возраста от всех причин и болезней органов дыхания в 2015–2019 гг. на 100 тыс. населения трудоспособного возраста (мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет) (по данным Федеральной службы государственной статистики)

Table 5

All-cause mortality and mortality associated with respiratory diseases in the working-age population in 2015 – 2019 (per 100 thousand of the working-age population; men of 16 – 59 years old, women of 16 – 54 years old) (according to the Federal State Statistics Service) (per 100 thousand of the total population)

Структура населения	Смертность по годам:									
	от всех причин					от БОД				
	2015	2015	2017	2018	январь-декабрь 2019 г. (оперативные данные)	2015	2015	2017	2018	январь-декабрь 2019 г. (оперативные данные)
Все население:	546,7	525,3	484,5	482,2	466,9 (379 883)	24,1	22,8	18,0	18,0	16,9 (13 789)
• мужчины	834,2	800,5	735,7	729,3	704,0 (299 749)	38,2	35,8	28,5	28,2	26,7 (11 364)
• женщины	234,4	224,9	209,4	211,0	206,6 (80 134)	8,8	8,5	6,5	6,9	6,3 (2 425)
Городское население:	515,7	495,7	457,4	455,9		22,2	21,0	16,5	16,4	
• мужчины	795,8	763,7	702,0	697,5		35,3	33,3	26,2	25,7	
• женщины	221,7	213,5	199,1	200,5		8,5	8,0	6,2	6,6	
Сельское население:	640,8	615,3	567,7	563,5		29,7	28,1	22,7	23,0	
• мужчины	943,6	905,5	832,2	821,1		46,3	43,0	35,2	35,3	
• женщины	276,2	262,6	243,7	246,2		9,7	10,0	7,5	7,9	

Примечание: БОД – болезни органов дыхания.

3,6 % от всех причин смерти этой категории граждан. Прослеживается тенденция к снижению ПС с 2015 г. к 2019 г. (рис. 6).

В 2019 г. ПС среди мужчин трудоспособного возраста составлял 26,7, женщин – 6,3 на 100 тыс. соответствующего населения (11 364 и 2 425 человек соот-

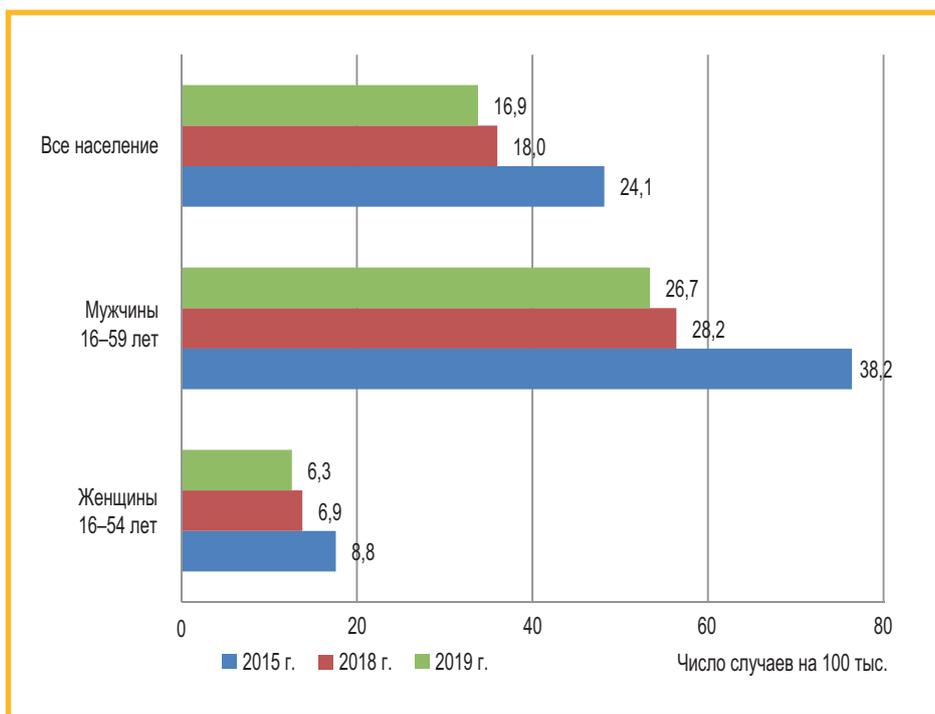


Рис. 6. Показатели смертности от болезней органов дыхания населения трудоспособного возраста по полу в 2015, 2017 и 2018 гг. в Российской Федерации (по данным Федеральной службы государственной статистики) на 100 тыс. населения
 Figure 6. Mortality associated with respiratory diseases in the working-age population by gender in 2015, 2017, and 2018 in the Russian Federation (according to the Federal State Statistics Service) (per 100 thousand of the total population)

Таблица 6
 Смертность от болезней органов дыхания в январе-декабре 2019 г. по оперативным данным (мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет) на 100 тыс. населения трудоспособного возраста (по данным Федеральной службы государственной статистики)

Table 6
 Preliminary data on mortality associated with respiratory diseases in the working age population in January-December 2019 (per 100 thousand of the working-age population; men of 16 – 59 years old, women of 16 – 54 years old) (according to the Federal State Statistics Service)

Федеральный округ	На 100 тыс. населения соответствующих пола и возраста:		
	мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет	мужчины 16–59 лет	женщины 16–54 лет
ДВФО	28,2	41,9	12,3
СФО	23,1	36,3	8,9
ПФО	17,9	29,2	5,5
СЗФО	17,8	27,5	7,0
ЮФО	15,5	24,1	6,1
ЦФО	15,0	23,6	5,5
УФО	13,6	21,3	5,2
СКФО	7,3	11,7	2,8
Российская Федерация	16,9	26,7	6,3

Примечание: ДВФО – Дальневосточный, СФО – Сибирский, ПФО – Приволжский, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, ЦФО – Центральный, УФО – Уральский, СКФО – Северо-Кавказский федеральные округа.

ответственно) и был в 4,2 раза выше ПС среди женщин трудоспособного возраста⁵ (табл. 6).

При исследовании ситуации 2012 г. установлено, что ПС среди мужчин был в 4,6 раза выше такового среди женщин (43,4 и 9,5 случая на 100 тыс. трудоспособного возраста) [1].

Наиболее высокий ПС от БОД в 2019 г. зафиксирован в ДВФО, самый низкий – в СКФО, причем как среди всего населения, так и отдельно среди мужчин и женщин. В ДВФО ПС от БОД составил 28,2 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста: 41,9 – среди мужчин и 12,3 – среди женщин на 100 тыс. соответствующего населения. Среди субъектов ДВФО самые высокие ПС зафиксированы в Еврейской автономной области – 47,2 (оба пола); Магаданской области – 73,6 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста; Чукотском автономном округе – 43,6 на 100 тыс. женщин трудоспособного возраста. ПС от БОД в СКФО составила 7,3 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста, 11,7 – среди мужчин и 2,8 – среди женщин на 100 тыс. соответствующего населения. Среди субъектов СКФО самые низкие ПС были зафиксированы в Республике Ингушетия – 2,1 на 100 тыс. лиц трудоспособного возраста и 3,0 на 100 тыс. мужчин трудоспособного возраста и среди трудоспособных женщин в Кабардино-Балкарской Республике – 1,2 на 100 тыс. соответствующего населения.

Обсуждение

Таким образом, выявлены значительные различия показателей ОЗ и ПС населения России по ФО, а также общую тенденцию к росту ОЗ и снижению смертности населения по причине БОД. При сопоставлении показателей ОЗ БОД (официально зарегистрированные первично и повторно обратившиеся пациенты с БОД) и смертности (общий и стандартизированный

показатели) по ФО РФ в 2015 и 2018 гг. выявляется, что в ЮФО и СКФО отмечаются самые низкие показатели как ОЗ, так и смертности. Самые высокие показатели ОЗ БОД регистрировались в 2015 и 2018 гг. в СЗФО, ПФО, УФО, СФО, ДВФО с приростом значений в 2018 г. Высокие ПС от БОД регистрировалась в 2015 г. в ПФО, УФО, СФО и ДВФО, а в 2018 г. превышение среднероссийских значений сохранялось в ПФО, СФО и ДВФО на фоне общего снижения смертности (табл. 7).

У больных, проживающих в холодной климатической зоне со сложными условиями, отмечен ряд неблагоприятных факторов, способствующих распространению БОД и повышению ПС. Прежде всего, это проживание большими семьями в стесненных жилищных условиях, что способствует передаче респираторных инфекций, а также снижение доступности экстренной и плановой медицинской помощи в связи с удаленностью от крупных населенных пунктов и низкой плотностью населения. Среди городского населения отмечаются длительное пребывание в условиях загрязненной окружающей среды, а также широкая распространенность курения среди взрослого населения России, что оказывает неблагоприятное действие на иммунную систему и органы дыхания, несмотря на то, что государством постоянно предпринимаются меры, направленные на повышение качества медицинской помощи и снижение ПС населения от всех причин, включая БОД, что подтверждается достигнутыми в этом направлении положительными результатами.

Значительный вклад в снижение ПС вносят увеличение объема профилактической помощи населению (вакцинация против респираторных инфекций,

диспансеризация населения), своевременная и качественная амбулаторная и стационарная медицинская помощь, включая высокотехнологичную, ДН и реабилитация пациентов с БОД.

В настоящее время сезонно регистрируются подтипы вируса гриппа А(Н1N1), ставшего причиной пандемии в 2009 г., А(Н3N2) и В линии *Victoria* и *Yamagata*, получившие свое название по местности, где они были выделены впервые. Для вирусов гриппа характерна ежегодная изменчивость, поэтому в большинстве случаев население не имеет к ним иммунитета и подвержено риску тяжело заболеть. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2017 г. острые респираторные вирусные инфекции перенесли 31,77 млн человек – 21,66 % всего населения страны, в т. ч. 79 % детей в возрасте 0–17 лет (21 664,01 на 100 тыс. населения) [2]. Заболеваемость населения контролируется при помощи ежегодной вакцинации против гриппа, эпидемическая циркуляция возбудителей которого регулярно прогнозируется Всемирной организацией здравоохранения [3–5]. В 2015 г. в России против гриппа вакцинированы 42,97 млн человек (в 2019 г. – 68,8 млн). Численность вакцинированных против пневмококковой инфекции в 2015 г. составила 1,88 млн, а в 2019 г. достигла 2,97 млн, но этот уровень пока не позволяет устойчиво контролировать инфекцию. Структура возбудителей пневмонии постепенно меняется, но доля пневмококковых пневмоний остается высокой, при этом увеличивается значимость таких возбудителей, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и респираторные вирусные инфекции [6].

В России в 2019 г. по сравнению с 2015 г. значительно увеличилось число пациентов, состоя-

Таблица 7
Общая заболеваемость и смертность населения от болезней органов дыхания по федеральным округам Российской Федерации в 2015 и 2018 гг. (по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральной службы государственной статистики)

Table 7
The total morbidity and mortality associated with respiratory diseases in the Federal Districts of the Russian Federation in 2015 and 2018 (according to the Healthcare Ministry of the Russian Federation and the Federal State Statistics Service)

Федеральный округ	ОЗ		Показатель смертности		Стандартизованный коэффициент смертности	
			на 100 тыс.			
	2015 г.	2018 г.	2015 г.	2018 г.	2015 г.	2018 г.
Российская Федерация	38 612,1	40 958,7	51,8	41,6	41,7	32,4
ЦФО	36 409,7	38 352,1	48,7	41,3	35,3	29,0
СЗФО	45 986,1	51 659,9	48,1	37,8	37,7	28,7
ЮФО	32 869,1	33 611,4	44,3	33,6	35,1	25,6
СКФО	29 561,3	29 334,1	35,9	27,7	37,9	27,9
ПФО	43 115,7	44 783,2	56,5	44,7	44,9	34,4
УФО	40 370,3	44 326,8	50,0	34,8	43,7	29,5
СФО	38 494,6	41 866,4	68,0	55,4	60,0	46,4
ДФО	40 219,1	41 527,1	57,8	53,2	55,5	49,7
КФО	28 224,9	–	34,6	–	28,0	–

Примечание: ОЗ – общая заболеваемость; БОД – болезни органов дыхания; ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный, КФО – Крымский федеральные округа.

ших на ДН с хроническим бронхитом и эмфиземой легких (J40–J43), ХОБЛ (J44; $n = 1\ 330\ 353$), БА (J45, J46; $n = 1\ 267\ 879$), пневмонией (J12–J16, J18; $n = 370\ 272$) [7]. Это способствует повышению качества медицинской помощи населению при БОД, своевременной реабилитации и снижению частоты инвалидизации. В то же время среди населения в возрасте старше 15 лет сохраняется высокая распространенность курения, оказывающего неблагоприятное действие на здоровье, 2016 г. году она достигала 49,5 % среди мужчин и 14,4 % – среди женщин [8]. По данным опроса, пассивное курение дома отмечают 23,1 %, на работе – 21,3 % респондентов.

Заключение

Итак, по результатам исследования сделаны следующие выводы:

- БОД занимают лидирующее место в структуре ОЗ населения России. Самые высокие показатели ОЗ БОД в течение 2015, 2018, 2019 гг. регистрировались в СЗФО;
- за период с 2015 по 2018 гг. в России отмечался рост заболеваемости пневмониями, самые высокие показатели отмечены в ДВФО;
- с 2015 г. отмечается тенденция к снижению ПС от БОД, пневмоний и ХОБЛ, в т. ч. среди населения трудоспособного возраста. Самые высокие ПС от БОД регистрировались в ДВФО;
- смертность по причине БОД в России среди мужчин трудоспособного возраста в 4,2 раза больше таковой среди женщин;
- за период 2015–2018 гг. установлено снижение численности лиц с хроническими БОД, первично и повторно признанных инвалидами.

Мероприятиями, направленными на снижение заболеваемости и ПС от БОД и пневмоний, на данном этапе развития здравоохранения являются:

- мониторинг уровней заболеваемости острыми и хроническими БОД с оценкой эпидемиологической ситуации в разных регионах страны;
- для снижения уровня заболеваемости населения острыми и хроническими БОД необходима ежегодная вакцинопрофилактика респираторных инфекций;
- повышение качества диагностики пневмоний и их этиологическая верификация;
- плановое ДН больных, перенесших пневмонию или обострение хронических БОД;
- повышение качества медицинской помощи за счет соблюдения порядка и стандартов оказания медицинской пульмонологической помощи, внедрения клинических рекомендаций (протоколов) при БОД;
- подготовка кадров пульмонологов и повышение квалификации других специалистов по пульмонологии, укомплектованность штатов медицинских организаций;
- реализация государственных мероприятий по дополнительной диспансеризации граждан, работающих в бюджетной сфере, и углубленных медицинских осмотров работников, занятых на работах

с вредными и (или) опасными производственными факторами для выявления хронических БОД;

- разработка региональных профилактических программ с учетом демографических характеристик регионов, структуры заболеваемости и возрастно-половой структуры населения;
- дальнейшее повышение качества и доступности первичной медицинской, пульмонологической, в т. ч. профилактической помощи в труднодоступных районах Российской Федерации;
- пропаганда здорового образа жизни, снижение среди населения всех возрастных групп распространенности курения, употребления алкоголя и других сильнодействующих психоактивных веществ.

Указанные мероприятия будут способствовать снижению заболеваемости, смертности от БОД и экономической нагрузки на государство в связи с этими заболеваниями и увеличению продолжительности социально активной жизни.

Литература

1. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. 2018. Доступно на: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145
3. Всемирная организация здравоохранения. Европейское руководство ВОЗ по эпиднадзору за гриппом среди людей. 2019. Доступно на: <http://mail.57.rospotrebnadzor.ru:81/gripp/rukovodstvo-voz-po-epidnadzoru-za-grippom.pdf>
4. World Health Organization. Influenza virus infections in humans (February 2014). Available at: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf
5. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ по вакцинации против гриппа в зимний сезон 2017/2018 гг. Сентябрь 2017. Доступно на: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/349868/Influenza-vaccine-recommendations-2017-2018_13_sep_2017_RU.pdf
6. Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Барышев М.А., Жукова А.В. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость населения острыми респираторными вирусными инфекциями и внебольничными пневмониями в Центральном административном округе Москвы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20 (2): 28–41. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-28-41.
7. Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г. и др. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 389–397. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397.
8. World Health Organization. GATS Russian Federation. Global Adult Tobacco Survey: Country report 2016. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/392887/gats-rus-rep-eng.pdf

Поступила: 07.06.21

Принята к печати: 15.08.21

References

1. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. [Morbidity and mortality from respiratory diseases in employable population of Russia in 2010 – 2012]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297 (in Russian).

2. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report]. 2018. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 (in Russian).
3. World Health Organization. [WHO European guidelines for human influenza surveillance]. 2019. Available at: <http://mail.57.rosпотребнадзор.ru:81/gripp/rukovodstvo-voz-po-epidnadzoru-za-grippom.pdf> (in Russian).
4. World Health Organization. Influenza virus infections in humans (February 2014). Available at: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf
5. World Health Organization. [WHO Regional Office for Europe guidelines for influenza vaccination in the 2017 – 2018 winter season]. September 2017. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/349868/Influenza-vaccine-recommendations-2017-2018_13_sep_2017_RU.pdf (in Russian).
6. Gruzdeva O.A., Bilichenko T.N., Baryshev M.A., Zhukova A.V. [The impact of vaccination against influenza and pneumococcal infection on the incidence of acute respiratory viral infections and community-acquired pneumonia in the Central Administrative District of Moscow]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2021; 20 (2): 28–41. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-28-41 (in Russian).
7. Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G. et al. [Mortality of respiratory disease in 2014 – 2015 and ways of its improvement]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 389–397. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397 (in Russian).
8. World Health Organization. GATS Russian Federation. Global Adult Tobacco Survey: Country report 2016. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/392887/gats-rus-rep-eng.pdf

Received: June 07, 2021

Accepted for publication: August 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Быстрицкая Елена Венедиктовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, тел.: (964) 631-70-79; e-mail: bystritskaia@yandex.ru (SPIN: 8706-3280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-5801>)

Elena V. Bystritskaya, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (964) 631-70-79; e-mail: bystritskaia@yandex.ru (SPIN: 8706-3280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-5801>)

Биличенко Татьяна Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Tatiana N. Bilichenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Участие авторов

Быстрицкая Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста (50%)
Биличенко Т.Н. — написание и редактирование текста (50%)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Bystritskaya E.V. — collection and processing of material, writing text (50%)
Bilichenko T.N. — writing and editing text (50%)

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.



На фото (слева направо): Любовь Петрова, генеральный директор медиагруппы «Журналист», главный редактор журнала «Журналист»; Дмитрий Солдатов, ответственный секретарь научно-практического журнала «Пульмонология»; Ольга Бычкова, директор проекта «Золотой фонд прессы». Вручение знака отличия научно-практическому журналу «Пульмонология».

«ЗОЛОТОЙ ФОНД ПРЕССЫ-2021»

23 сентября 2021 г. в Москве состоялся Деловой форум «Качественная пресса и перспективы ее развития».

В его работе приняли участие представители Совета Федерации, Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации, ведущих средств массовой информации. Одним из вопросов проходящего Форума стало обсуждение итогов проекта «Золотой Фонд прессы-2021», в котором научно-практический журнал «Пульмонология» стал победителем и был отмечен дипломом 1-й степени.

Постковидное состояние у взрослых и детей

Д.В.Баймухамбетова, А.О.Горина, М.А.Румянцев, А.А.Шихалева, Я.А.Эль-Тарави, Е.Д.Бондаренко, В.А.Капустина, Д.Б.Мунблит ✉

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

Резюме

Несмотря на впечатляющий прогресс в диагностике и лечении острой фазы COVID-19, первые данные, касающиеся последствий перенесенной инфекции, только появляются в научной литературе. Для описания широкого спектра проявлений перенесенного острого COVID-19 Всемирной организацией здравоохранения предложен термин «постковидное состояние» (ПКС). При наличии > 200 млн подтвержденных случаев COVID-19 ПКС рискует стать проблемой на многие годы для миллионов людей, переживших COVID-19 во всем мире. Сравнительно небольшое число исследований проводилось по данным первичного звена здравоохранения, крайне мало численны работы, посвященные исключительно детям и подросткам. **Целью** исследования явилось формирование представления основных данных о ПКС. По результатам анализа статей, опубликованных в международных рецензируемых журналах, а также клинических протоколов, установлено, что ПКС характеризуется крайне большим разнообразием системных, сердечно-легочных, желудочно-кишечных, неврологических и психосоциальных симптомов. **Заключение.** Несмотря на то, что представить распространенность ПКС на сегодняшний день невозможно в связи с методологическими недостатками существующих исследований, данная проблема, без сомнений, важна для здравоохранения, при этом для выявления оптимальных подходов к профилактике и лечению ПКС необходимы дополнительные обсервационные и интервенционные исследования.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, постковидное состояние, последствия COVID-19, новая коронавирусная инфекция. **Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. При подготовке статьи авторы не получали специального финансирования или спонсорской поддержки.

Для цитирования: Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарави Я.А., Бондаренко Е.Д., Капустина В.А., Мунблит Д.Б. Постковидное состояние у взрослых и детей. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 562–570. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570

Post-COVID condition in adults and children

Dina V. Baimukhambetova, Anastasia O. Gorina, Mikhail A. Romyantsev, Anastasia A. Shikhaleva, Yasmin A. El-Taravi, Elena D. Bondarenko, Valentina A. Kapustina, Daniil B. Munblit ✉

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

Abstract

Despite the impressive progress in diagnosis and management of acute COVID-19, data regarding the consequences of this infection are just emerging. The World Health Organization has proposed the term post-COVID condition (PCC) to describe the wide range of sequelae of acute COVID-19. With more than 200 million confirmed cases of COVID-19, PCC may develop into a major problem for many years to come for the millions of COVID-19 survivors worldwide. Few studies were conducted in primary care, and very few studies have focused exclusively on children and adolescents. **Objective.** To review existing data on PCC. Analysis of manuscripts published in peer-reviewed journals and clinical protocols. PCC is characterized by a wide range of systemic, cardio-pulmonary, gastrointestinal, neurological, and psychosocial symptoms. **Conclusion.** Although PCC prevalence is difficult to estimate due to methodological limitations of the existing studies, there is no doubt that this problem is a significant healthcare burden. There is a need for further observational and interventional studies to establish optimal PCC prevention and management strategies.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, post-COVID condition, sequelae of COVID-19, new coronavirus infection.

Conflict of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The authors did not receive any special funding or sponsorship in the preparation of this article.

For citation: Baimukhambetova D.V., Gorina A.O., Romyantsev M.A., Shikhaleva A.A., El-Taravi Y.A., Bondarenko E.D., Kapustina V.A., Munblit D.B. Post-COVID condition in adults and children. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 562–570 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570

Первые случаи новой коронавирусной инфекции (КИ) (COVID-19) в Российской Федерации официально зафиксированы в марте 2020 г. По состоянию на 08.08.21 в мире насчитывалось > 200 млн случаев подтвержденного COVID-19 [1]. Россия входит в число мировых «лидеров» по числу пострадавших от COVID-19, занимая 6-ю позицию по количеству

подтвержденных случаев. Последние данные по избыточной смертности от COVID-19 [2] свидетельствуют о том, что и в данной категории наша страна, к сожалению, занимает одну из лидирующих позиций.

Долгое время острая фаза COVID-19 оставалась основным предметом изучения, однако по мере накопления данных особенности течения данной инфекции

стали более понятны, при этом были выявлены эффективные подходы к терапии [3, 4] для отдельных групп пациентов. В середине 2021 г. стали появляться сведения о возникновении кратко- и долгосрочных последствий, связанных с ранее перенесенной КИ. На сегодняшний день данная проблема получила название «постковидное состояние» (ПКС).

Целью работы явилось формирование представления о постковидном синдроме у взрослых и детей, его проявлениях, факторах, способствующих его развитию, возможных патогенетических механизмах, диагностике и перспективных способах лечения.

Появление проблемы и ее признание

Термин “*Long COVID*” («долгий COVID») впервые появился в мае 2020 г. и был использован как хэштег в Твиттере (*#longcovid*) в качестве призыва пациентов к врачам с целью выяснить, почему симптомы КИ не исчезают в течение нескольких недель после лабораторно подтвержденного выздоровления. Через некоторое время призыв был услышан, и проблема, которая вначале воспринималась как повышенная тревожность мнительных пациентов, получила признание медицинского и научного сообществ. Помимо термина “*Long COVID*”, придуманного пациентами, также используются и другие названия, такие как *post-COVID syndrome* (постковидный синдром), *Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection* (последствия острой КИ). Термин “*post-COVID condition*” [5] («постковидное состояние»), предложенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), вошел в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), а множественная форма термина “*post-COVID conditions*” («постковидные состояния») используется Центром по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention*) [6].

При ПКС у пациента могут сохраняться симптомы, возникшие во время острой фазы COVID-19, либо появляться новые, при этом уровни маркеров острого воспаления могут оставаться в пределах нормы, а результат теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, отрицателен [7]. Поскольку число людей с разнообразными жалобами после перенесенной КИ становилось все более значительным, стало очевидно, что необходимы клинические рекомендации по диагностике и лечению ПКС. Одним из первых подобных документов стали Временные рекомендации Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (*The National Institute for Health and Care Excellence — NICE*), опубликованные в декабре 2020 г. Предложена следующая классификация, основанная на времени с момента начала заболевания [8]:

- острый COVID-19 – симптомы, продолжающиеся в течение ≤ 4 нед.;
- продолжающийся симптоматический COVID-19 – симптомы, продолжающиеся 4–12 нед.;
- постковидный синдром – симптомы, которые продолжаются > 12 нед. и не объясняются иным

диагнозом. Данные симптомы могут появляться, исчезать, сменять друг друга, а также затрагивать все больше систем и органов.

По данным систематического обзора [9], при ПКС выявляются десятки разнообразных симптомов, среди которых чаще всего встречаются одышка, боль за грудиной, сниженная толерантность к физической нагрузке, тахикардия, усталость, головные, мышечные и суставные боли, параосмия и парагевзия, повышенная потливость и выпадение волос. Как можно заметить, проявления отмечаются со стороны всех органов и систем, при этом пока данных для определения фенотипов ПКС недостаточно.

Патогенез

Среди основных патофизиологических механизмов острого COVID-19 выделяются следующие:

- непосредственное токсическое действие вируса;
- повреждение эндотелия сосудов;
- нарушение регуляции иммунной системы и стимуляция гипервоспалительного ответа;
- гиперкоагуляция с последующим микротромбозом *in situ* и макротромбозом;
- дезадаптация работы ангиотензин-превращающего фермента-2.

Частичное сходство проявлений ПКС с последствиями других респираторных заболеваний, таких как тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS), может быть объяснено филогенетическим сходством между патогенными коронавирусами.

Патофизиология ПКС у пациентов, перенесших интенсивную терапию, наряду с микрососудистыми тромбозами и ишемией включают травмы ствола мозга и метаболические изменения, развивающиеся у больных в критическом состоянии. Поскольку повреждение как периферических, так и центральных нервов может быть персистирующим, а регенерация ткани происходит медленно и крайне редко, повреждение ствола мозга также может иметь долгосрочные последствия [10].

Таким образом, в работе рассматриваются эпидемиологические, клинические и патофизиологические аспекты поражения различных органов и систем у больных с ПКС.

Органы дыхания

Среди выживших после COVID-19 зарегистрированы респираторные нарушения, начиная от одышки и заканчивая трудностями в отлучении от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и фиброзирующим процессом в легких. Так же, как у больных, которые перенесли острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) другой этиологии, одышка оказалась наиболее распространенным персистирующим симптомом у пациентов после COVID-19 и сохраняясь в 42–66 % случаев на протяжении 60–100 дней наблюдения [11–13].

К наиболее частым физиологическим нарушениям ПКС относятся снижение диффузионной способно-

сти легких. Обнаружена прямая зависимость степени ее снижения от тяжести течения самого заболевания. Также отмечено, что через 3 и 6 мес. после COVID-19 возможно сохранение рестриктивных вентиляционных нарушений, как и после ОРДС вследствие иных причин [14].

По данным испанского национального когортного исследования [15], среди пациентов ($n = 1\ 800$), которым потребовалась трахеостомия во время острого COVID-19, только 52 % были успешно отлучены от ИВЛ через 1 мес. Потребность в продленной кислородотерапии вследствие сохраняющейся гипоксемии или вентиляции с положительным давлением в течение 60 дней наблюдения после перенесенного COVID-19 отмечена у 6,6 и 6,9 % пациентов соответственно [12]. В дальнейшем ограничения функционального статуса в течение 6 мес. после перенесенного COVID-19 отмечались в виде уменьшения пройденной дистанции по данным 6-минутного шагового теста относительно референсных значений примерно у $1/4$ обследованных.

Вирусозависимые (проникновение SARS-CoV-2 в альвеолярный эпителий и эндотелиоциты) и вируснезависимые (иммунологическое повреждение, периваскулярное воспаление) механизмы способствуют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера, проникновению моноцитов и нейтрофилов и экстравазации богатого белком экссудата в альвеолярное пространство, что характерно и для других форм ОРДС. По данным аутопсий продемонстрированы все фазы диффузного альвеолярного повреждения, включая фибропролиферативную, для которой характерна пролиферация миофибробластов и организация фибрина. Отмечена связь поздних стадий воспалительного ответа с уровнем интерлейкина (IL)-6 и трансформирующего фактора роста- β [16, 17], которые не только инициируют развитие легочного фиброза, но могут предрасполагать к бактериальной колонизации и суперинфекции.

Данные патологоанатомических исследований согласуются с результатами клинических исследований. Китайскими коллегами показано, что у 50 % больных в течение 6 мес. после перенесенного COVID-19 сохраняется по крайней мере 1 патологический паттерн по результатам компьютерной томографии грудной клетки, наиболее часто встречается феномен «матового стекла» [14]. Следующим за «матовым стеклом» по частоте встречаемости упоминаются ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы [18].

В развитии клинической картины немалую роль играют микро- и макротромбозы легочных сосудов, наблюдаемые у 20–30 % пациентов с COVID-19, — чаще, чем в других группах пациентов в критическом состоянии (1–10 %) [17, 19]. При прокоагуляционных изменениях гемостаза у тяжелых больных в дальнейшем может потребоваться пролонгированное использование антикоагулянтов.

И еще одной значимой причиной длительно сохраняющихся симптомов ПКС может служить интерстициальное поражение легких (интерстициопатия) для лечения которого, как и в острую фазу, исполь-

зуются глюкокортикостероиды (ГКС). И российские, и иностранные исследователи продолжают изучать воздействие ГКС у пациентов после COVID-19 при развитии картины организующейся пневмонии. Группой британских исследователей продемонстрировано значительное симптоматическое, функциональное и рентгенологическое улучшение у больных с организующейся пневмонией на фоне приема ГКС в течение 6 нед. после COVID-19 [16].

У многих больных даже после выздоровления отмечается длительное сохранение непродуктивного кашля. Постоянный кашель при ПКС может быть обусловлен нейровоспалением, приводящим к гиперчувствительности гортани, что является основой хронического рефрактерного или неясной этиологии кашля. Показано, что габапентин и прегабалин могут быть эффективны в борьбе с хроническим рефрактерным кашлем [20, 21].

В настоящее время проводятся клинические испытания антифибротической терапии для профилактики развития легочного фиброза после COVID-19 [22], однако делать выводы о необходимости назначения таких препаратов пока преждевременно.

Сердечно-сосудистая система

COVID-19 может вызывать долгосрочные последствия со стороны сердечно-сосудистой системы. Из наиболее частых проявлений ПКС рассматриваются рецидивирующие аритмии и декомпенсация сердечной деятельности [23]. Причинами их развития могут быть как прямое воздействие вируса на ткани миокарда, перикарда и проводящей системы сердца вследствие тропности к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента-2, так и опосредованное активное иммунное воспаление, затрагивающее все структуры сердца. Развивающийся иммунный ответ способен вызывать гибель кардиомиоцитов и замещение важных для агрегации клеток десмосомных белков фиброзно-жировой тканью [24].

У ряда реконвалесцентов может сохраняться повышенная кардиометаболическая потребность, что обусловлено снижением сердечного резерва, применением ГКС, нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [25]. Характерная для COVID-19 гиперкатехоламинергия также вызывает вегетативную дисфункцию, которая становится причиной синдромов постуральной ортостатической тахикардии и несоответствующей синусовой тахикардии [26, 27].

Наряду с аритмией через 60 дней после перенесенной острой фазы боль в груди отмечается у 20 % больных [28], через 6 мес. — уже у 5 %, 9 % жалуются на выраженное ощущение сердцебиения [14].

В настоящее время широко обсуждается проблема возможности хронизации миокардита и развития постковидного миокардита. В исследовании, проведенном у спортсменов ($n = 26$), перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме, миокардит по данным магнитно-резонансной томографии сердца выявлен у 15 %, а перенесенное ранее

повреждение миокарда – у 30,8 % участников [29]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что у 60 % пациентов признаки миокардита могут сохраняться > 2 мес. после заболевания [30]. Тромбозы как крупных, так и мелких коронарных сосудов составляют, по-видимому, один из ключевых механизмов повреждения миокарда при COVID-19. Открытым остается вопрос о возможности специфического лечения такого состояния, при этом требуются дальнейшее изучение и наблюдение за больными, перенесшими COVID-19.

Нервная система

Неврологические симптомы относятся к наиболее характерным проявлениям ПКС. Чаще всего пациентов беспокоят слабость и утомляемость (58 %), головная боль (44 %), нарушение восприятия вкуса и запахов (46 %) [31], при этом первые симптомы чаще встречаются у женщин [14]. Аносмия и агевзия в большей степени характерны для людей, перенесших острый период заболевания без подъема температуры [9], а персистируют чаще у серопозитивных пациентов. У женщин вероятность восстановления обоняния в течение 4–6 нед. после заболевания в 2,5 раза ниже и этот прогноз ухудшается с возрастом. Полное восстановление обоняния и вкуса занимает в среднем 1 нед. в 11,7 %, 1–2 нед. – в 26 %, 2–4 нед. – в 26,5 %, > 4 нед. – в 35,8 % случаев [32]. Головная боль в основном имеет мигреноподобный характер, рефрактерна к применению традиционных анальгетиков [33] и сохраняется до полугода после заболевания примерно у 1/3 больных [34].

У части пациентов выявляются когнитивные проблемы – спутанность мышления, проблемы с памятью и нарушение внимания. Когнитивные нарушения наиболее часто встречаются у госпитализированных больных [9]. Через 4 мес. после выписки нарушение когнитивной функции продолжают у ≤ 80 % пациентов (чаще всего им тяжело запоминать информацию). Исследователи обратили внимание на связь большего количества когнитивных нарушений с более низкой легочной функцией и большей выраженностью респираторных симптомов в период выздоровления. Скорость психомоторных реакций и степень воспроизведения вербальной информации находились в обратной зависимости от уровня D-димера, вместе с тем длительность госпитализации, потребность в кислороде, степень поражения паренхимы легких и сопутствующая патология не оказывали влияния на когнитивные функции [35].

У пожилых пациентов наряду с когнитивными нарушениями могут возникать судорожные припадки, делирий [8, 36]. Описаны редкие случаи развития острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии (синдрома Гийена–Барре) и анти-NMDA-рецепторного энцефалита [37–39]. Ряд неврологических проявлений ПКС схож с синдромами хронической усталости и функциональными неврологическими расстройствами, что необходимо учитывать при диагностике и лечении заболевания [31, 40].

Благодаря своей нейротропности SARS-CoV-2 способен поражать различные структуры центральной и периферической нервной системы как в острую фазу заболевания, так и вследствие своей персистенции, что приводит к появлению невропсихических или неврологических симптомов. Так, при аутопсии умерших от COVID-19 ПНК SARS-CoV-2 обнаруживается в ткани головного мозга до 50 % случаев [41], а по данным недавно проведенного в Германии исследования ПНК и спайк-белок вируса выявлялись в обонятельных нейронах слизистой оболочки носа и продолговатом мозге в 67 и 19 % образцов соответственно [42]. SARS-CoV-2 также можно обнаружить в ликворе у 6 % пациентов [43]. Стоит отметить, что в ряде случаев ПНК коронавируса в ткани головного мозга в аутопсийном материале, полученном от умерших от COVID-19 пациентов с прижизненными неврологическими симптомами поражения ствола, отсутствовала. Это может быть обусловлено непрямым действием благодаря тому, что SARS-CoV-2, действуя на гематоэнцефалический барьер и барьер между ликвором и мозговыми оболочками, опосредовано вызывает воспаление нейронов, глиальных клеток и сосудов головного мозга [44].

Степень активации иммунного ответа напрямую коррелирует со степенью выраженности когнитивных и поведенческих расстройств. Этому может способствовать персистенция вируса в иммунокомпетентных зонах, нарушение и гиперактивация иммунного ответа и аутоиммунные реакции [45]. Роль иммунопатологических реакций в развитии неврологических симптомов ПКС наглядно подтверждает развившийся после НКИ синдром Гийена–Барре [46].

Следует учитывать, что на развитие ПКС могут оказывать влияние социальные и психологические факторы, такие как длительное лечение, изменение поведения, привычек и пандемия в целом [48].

Расстройства психики

Стойкие психические расстройства у лиц, переживших COVID-19, могут быть связаны как с психологическими факторами, так и с нейробиологическими травмами [47, 48]. По данным многочисленных исследований указывается, что психиатрические последствия COVID-19 представляют собой серьезную клиническую проблему [49–51]. При наблюдении за больными, перенесшими инфицирование SARS-CoV-1, продемонстрировано, что психиатрические заболевания и хроническая усталость сохранялись и оставались клинически значимыми в течение 4 лет наблюдения. По результатам недавно проведенного в Великобритании исследования показано, что через 2–3 мес. от начала COVID-19 пациенты чаще сообщали о симптомах умеренной и тяжелой тревоги и депрессии по сравнению с лицами контрольной группы [52]. По данным исследования итальянских авторов показано, что больные, пережившие COVID-19, также страдали от различных нарушений – посттравматического стрессового расстройства (28 %), депрессии (31 %), повышенной тревожности

(42 %), обсессивно-компульсивных симптомов (20 %) и бессонницы (40 %) [53]. Часто подобные проблемы встречаются у пациентов с ПКС, которым требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. При выписке из стационара нейрокognитивные нарушения наблюдались у 73 % больных, перенесших ОРДС, и сохранялись в 47 % случаев через 2 года наблюдения [54].

Почки

Публикаций, посвященных долгосрочному влиянию SARS-CoV-2 на почечную ткань, меньше таковых, по данным которых изучалось влияние на заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистую систему. Это может быть связано с высокой смертностью пациентов, у которых развились нефрологические осложнения во время острой фазы заболевания [46, 55], основу которых составляют тромботические микро- и макроангиопатии почек, приводящие к обструкции почечных сосудов и ишемии нефронов [56, 57]. Тем не менее инфаркт почки у пациентов с COVID-19 встречается достаточно редко, а вероятность возникновения ишемии не превышает 1,4 % [58].

По данным когортного исследования, проведенного группой китайских ученых, показано, что через 6 мес. после перенесенного COVID-19 снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) зарегистрировано у 35 % пациентов, при этом у 13 % из них снижение наблюдалось впервые, тогда как во время острого периода заболевания функциональные показатели оставались в пределах нормы [14]. Тревожные выводы о плохом прогнозе переживших COVID-19 могут показаться избыточными, поскольку в исследовании рСКФ определялась пониженной при показателях < 90 мл / мин / $1,73$ м², что может не сильно отличаться от средних популяционных показателей в исследуемой возрастной группе. В когорте больных, которым вследствие развития острого почечного повреждения потребовалось проведение заместительной почечной терапии, через 1 мес. наблюдения восстановление почечной функции отмечено у 41 % (или у 84 % выживших), однако 8 % пациентов по-прежнему нуждались в проведении заместительной почечной терапии и наблюдении нефрологов [59].

Эндокринная система

Ожирение является важным прогностическим фактором тяжелого течения острой фазы COVID-19. Согласно недавно опубликованным данным, оно также ассоциировано с большим риском развития ПКС [60]. Последствия, с которыми сталкиваются пациенты с нарушениями углеводного обмена после перенесенного COVID-19, включают в себя как манифестацию, так и декомпенсацию уже существующего сахарного диабета (СД) [61], в т. ч. развитие диабетической кетоацидоза и гиперосмолярной диабетической комы, при которых необходимо назначение наиболее высоких доз инсулина. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа [62], в который были

включены > 3 700 пациентов, госпитализированных с COVID-19, совокупная доля впервые диагностированного СД составила 14,4 %. Указывается на увеличение вероятности дебюта СД 1-го или 2-го типа в рамках ПКС [63]. Этому могут способствовать активная противовоспалительная и упреждающая противовоспалительная терапия, включающая назначение системных ГКС. Конечно, речь может идти и о прогрессировании нарушений толерантности к глюкозе, отмеченных у пациентов еще до заболевания.

Для ответа на многие вопросы о связи COVID-19 и новых случаев СД в 2020 г. благодаря усилиям международной группы ведущих эндокринологов запущен онлайн-проект *CoviDiab* [64]. Глобальный реестр пациентов с СД, связанным с COVID-19, могут заполнять медицинские специалисты из любой точки мира. Целью создания данного реестра является изучение эпидемиологических особенностей, патогенеза и фенотипов СД, связанного с COVID-19.

Щитовидная железа (ЩЖ) также может быть одной из мишеней SARS-CoV-2. Многие исследователи сходятся во мнении, что ключевую роль в развитии поражения ЩЖ играет как сам SARS-CoV-2, так и избыточная активация иммунитета во время острой фазы COVID-19, что может быть причиной развития аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса) [65, 66].

В конце марта 2021 г. в журнале *Endocrine* опубликован обзор, посвященный росту числа случаев подострого или хронического тиреоидита, развившихся на фоне и после COVID-19, и их клиническому описанию [67]. Количество постковидных случаев тиреоидита оказалось сопоставимо с клиническими ситуациями, наблюдаемыми во время или после других вирусных инфекций. У некоторых пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением COVID-19 наблюдалась нетипичная клиническая картина тиреоидита — могли отсутствовать боли в области шеи, гормональные изменения имели легкую выраженность, а сама патология чаще встречалась среди мужчин [68]. Через 3 мес. наблюдения, несмотря на нормализацию гормонального фона, признаки воспаления ЩЖ сохранялись у $1/3$ пациентов. Более долгосрочные последствия еще предстоит оценить.

Кожа и ее придатки

Частота встречаемости кожных проявлений при ПКС может быть сопоставима с таковой при респираторных явлениях, однако по данным Международного дерматологического регистра, такие симптомы персистируют в среднем около 2 нед. [31]. Изменения со стороны кожи обнаруживались также в острый период заболевания более чем у 50 % пациентов [69]. Практически у $1/4$ больных после COVID-19 развивается массивная потеря волос, в большей степени от нее страдают женщины [9, 31]. Потеря волос может быть обусловлена телогеновым выпадением — диффузной алопецией, возникающей вследствие системного стресса или тяжелой инфекции. Процесс связан с преждевременным переходом волосяных фолликулов из фазы активного

роста в фазу покоя. Как правило, состояние самостоятельно разрешается в течение 3 мес. [70], но может вызывать ряд психологических проблем [31].

К долгосрочным проявлениям COVID-19 также относятся ливедо, «ковидные пальцы» как следствие эндотелиальной дисфункции, очаговые высыпания, при этом в отдельных случаях папулосквамозные высыпания могут сохраняться до 70 дней [69]. В лечебных целях применяется ацетилсалициловая кислота, топические ГКС, вазодилататоры, аналоги простаглицина (илопрост). В случае сохранения симптома «ковидных пальцев» > 30 дней рекомендуется исключать иные патологии [71]. Учитывая наличие аутоиммунных механизмов, задействованных в патогенезе COVID-19, не исключается возможность развития системных заболеваний в отдаленном периоде [46].

Последствия COVID-19 у детей

По сравнению со взрослыми, у детей новая КИ проходит в намного более легкой форме. Однако в апреле-мае 2020 г. начали появляться сообщения о детях с Кавасаки-подобным синдромом и инфекционно-токсическим шоком [74]. Это явление впоследствии названо мультисистемным воспалительным синдромом детей (*multi-system inflammatory syndrome in children*, MIS-C). Сегодня MIS-C считается поздней реакцией на COVID-19 с пиком развития через 3–6 нед. после клинического выздоровления ребенка [73, 74]. MIS-C затрагивает большинство систем органов. Наиболее частые симптомы – лихорадка, гиповолемия, дыхательная недостаточность – сопровождаются поражениями сердца (аневризмы коронарных артерий, дисфункция миокарда), желудочно-кишечного тракта [73], кожи и слизистых оболочек, как при синдроме Кавасаки [75]. Лечение таких пациентов может различаться – от поддерживающей терапии (в т. ч. в отделении реанимации и интенсивной терапии) до активных иммуносупрессивных вмешательств. Единого мнения об оптимальных подходах к ведению детей с MIS-C пока нет [76, 77].

Данных по распространенности ПКС у детей крайне мало. Только в июле-августе 2021 г. опубликовано несколько исследований, по результатам которых впервые возможно оценить масштабы проблемы. По данным британского исследования оценивались проявления ПКС у детей общей популяции. Через 2 мес. после начала заболевания у 1,8 % респондентов обнаружены сохраняющиеся симптомы [78]. По данным российского исследования оценивалась распространенность ПКС у детей, ранее госпитализированных с COVID-19. Показано, что спустя 6–8 мес. после выписки из стационара у 24,3 % пациентов сохранялись персистирующие симптомы [79]. Самыми распространенными проявлениями являлись усталость (10,7 %), нарушения сна (6,9 %), вкуса и запаха (5,6 %).

Оценить краткосрочные и долгосрочные последствия COVID-19 у детей в рамках крупных контролируемых исследований еще предстоит. Только при этом условии могут быть определены фенотипы ПКС

в детской популяции и выявлены те, кто подвержен повышенному риску развития ПКС, для проведения превентивных интервенций [80].

Заключение

ПКС уже является реальностью современного здравоохранения. Миру придется жить с этой проблемой в течение ближайших десятилетий [81], однако в России данному вопросу по-прежнему уделяется недостаточно внимания. Многие врачи не воспринимают проблему всерьез, что способствует стигматизации, пациенты не получают должной поддержки. По мнению одного из экспертов по изучению ПКС, доцента кафедры общественного здравоохранения Саутгемптонского университета *Nisreen A. Alwan*, отрицательный ПЦР-тест не должен считаться для врача индикатором выздоровления пациента от COVID-19 [82]. Сложно не согласиться с подобной позицией, ориентируясь на многочисленные исследования, по результатам которых подтверждена серьезность проблемы. Можно надеяться, что результатом деятельности большого числа международных консорциумов и ВОЗ станет более детальное фенотипирование ПКС и определение подходов к его профилактике и лечению. Однако уже сейчас представляется чрезвычайно важным предоставлять пациентам информацию о том, как долго у них могут сохраняться симптомы COVID-19, и в случае, если симптомы сохраняются > 12 нед., пациенты должны знать, куда они могут обратиться за медицинской помощью и потенциальной реабилитацией.

Литература / References

- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/?gclid=EAIaIQobCh-MIxs-CobqP8wIvo0aRBR3NvAqUEAAYASABEgKQ9_D_BwE
- Kobak D. Excess mortality reveals Covid's true toll in Russia. *Signif. (Oxf)*. 2021; 18 (1): 16–19. DOI: 10.1111/1740-9713.01486.
- RECOVERY Collaborative Group: Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397 (10285): 1637–1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- Wise J. Long COVID: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation. *BMJ*. 2021; 372: n405. DOI: 10.1136/bmj.n405.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19. Your Health. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/index.html> [Assessed: August 10, 2021].
- Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *J. Med. Virol.* 2021; 2 (93): 673–674. DOI: 10.1002/jmv.26465.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19: NICE Guideline No.188. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid-19-rapid-guideline-managing-the-long-term-effects-of-covid-19-pdf-66142028400325>
- Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. Characterising long-term Covid-19: a rapid living systematic review. *medRxiv*. 2020 [Preprint. Posted: August 12, 2020]. DOI: 10.1101/2020.12.08.20246025.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China:

- Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
11. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81 (6): e4–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
 12. Chopra V., Flanders S. A., O'Malley M. et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (4): 576–578. DOI: 10.7326/M20-5661.
 13. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 2 (93): 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368.
 14. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
 15. Martin-Villares C., Perez Molina-Ramirez C., Bartolome-Benito M. et al. Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (5): 1605–1612. DOI: 10.1007/s00405-020-06220-3.
 16. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M. et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (5): 799–806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
 17. Corrigan D., Prucnal C., Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin. Exp. Emerg. Med.* 2016; 3 (3): 117–125. DOI: 10.15441/ceem.16.146.
 18. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021; 76 (4): 402–404. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308.
 19. Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1421–1424. DOI: 10.1111/jth.14830.
 20. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9853): 1583–1589. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
 21. Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M. et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: A randomized controlled trial. *Chest*. 2016; 149 (3): 639–648. DOI: 10.1378/chest.15-1271.
 22. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (8): 807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
 23. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Post-Covid syndrome in individuals admitted to hospital with Covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 372: n693. DOI: 10.1136/bmj.n693.
 24. Corrado D., Link M. S., Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (1): 61–72. DOI: 10.1056/NEJMra1509267.
 25. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z.
 26. Agarwal A.K., Garg R., Ritch A., Sarkar P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2007; 83 (981): 478–480. DOI: 10.1136/pgmj.2006.055046.
 27. Lau S.T., Yu W.C., Mok N.S. et al. Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS). *Int. J. Cardiol.* 2005; 100 (1): 167–169. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.06.022.
 28. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (2): 258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
 29. Rajpal S., Tong M. S., Borchers J. et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (1): 116–118. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916.
 30. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (11): 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
 31. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021 [Preprint. Posted: January 30, 2021]. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617.
 32. Makaronidis J., Firman C., Magee C.G. et al. Distorted chemosensory perception and female sex associate with persistent smell and/or taste loss in people with SARS-CoV-2 antibodies: a community based cohort study investigating clinical course and resolution of acute smell and/or taste loss in people with and without SARS-CoV-2 antibodies in London, UK. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21 (1): 221. DOI: 10.1186/s12879-021-05927-w.
 33. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache*. 2020; 60 (7): 1415–1421. DOI: 10.1111/head.13856.
 34. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
 35. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2021; 46: 39–48. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019.
 36. Kincaid K.J., Kung J.C., Senetar A.J. et al. Post-COVID seizure: A new feature of “long-COVID”. *eNeurologicalSci.* 2021; 23: 100340. DOI: 10.1016/j.ensci.2021.100340.
 37. García-Manzanedo S., López de la OlivaCalvo L., Ruiz Álvarez L. Guillain-Barré syndrome after Covid-19 infection. *Med. Clin. (Engl. Ed.)*. 2020; 155 (8): 366. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.06.019.
 38. Raahimi M.M., Kane A., Moore C.E., Alareed A.W. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of “long COVID-19 syndrome”? *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (1): e240178. DOI: 10.1136/bcr-2020-240178.
 39. Long COVID: understanding the neurological effects. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (4): 247. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00059-4.
 40. Stefano G.B. Historical insight into infections and disorders associated with neurological and psychiatric sequelae similar to long COVID. *Med. Sci. Monit.* 2021; 27: e931447. DOI: 10.12659/MSM.931447.
 41. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C. et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020; 19 (11): 919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
 42. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 2021; 24 (2): 168–175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
 43. Tandon M., Kataria S., Patel J. et al. A comprehensive systematic review of CSF analysis that defines neurological manifestations of COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 104: 390–397. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.002.
 44. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A. et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140 (1): 1–6. DOI: 10.1007/s00401-020-02166-2.
 45. Guedj E., Champion J. Y., Dudouet P. et al. ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021; 48 (9): 2823–2833. DOI: 10.1007/s00259-021-05215-4.
 46. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R. et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021; 13 (4): 700. DOI: 10.3390/v13040700.
 47. Sher L. Are COVID-19 survivors at increased risk for suicide? *Acta Neuropsychiatr.* 2020; 32 (5): 270. DOI: 10.1017/neu.2020.21.
 48. Steardo L., Steardo L., Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl. Psychiatry.* 2020; 10 (1): 261. DOI: 10.1038/s41398-020-00949-5.
 49. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM.* 2020; 113 (10): 707–712. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa202.
 50. ZOE COVID Study. How long does COVID-19 last? Available at: <https://covid.joinzoe.com/post/covid-long-term>
 51. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C. et al. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
 52. Raman B., Cassar M. P., Tunnicliffe E. M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospitalization.

- tal discharge. *EClinicalMedicine*. 2021; 31: 100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
53. Mazza M. G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
 54. Davydov D.S., Katon W.J., Zatzick D.F. Psychiatric morbidity and functional impairments in survivors of burns, traumatic injuries, and ICU stays for other critical illnesses: a review of the literature. *Int. Rev. Psychiatry.* 2009; 21 (6): 531–538. DOI: 10.3109/09540260903343877.
 55. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021; 58 (5): 297–310. DOI: 10.1080/10408363.2020.1860895.
 56. Acharya S., Anwar S., Siddiqui F.S. et al. Renal artery thrombosis in COVID-19. *IDCases.* 2020; 22: e00968. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00968.
 57. Idilman I.S., Telli Dizman G., Ardali Duzgun S. et al. Lung and kidney perfusion deficits diagnosed by dual-energy computed tomography in patients with COVID-19-related systemic microangiopathy. *Eur. Radiol.* 2021; 31 (2): 1090–1099. DOI: 10.1007/s00330-020-07155-3.
 58. Ramanathan M., Chueng T., Fernandez E., Gonzales-Zamora J. Concomitant renal and splenic infarction as a complication of COVID-19: a case report and literature review. *Infesz. Med.* 2020; 28 (4): 611–615. Available at: https://infeszmed.it/media/journal/Vol_28_4_2020_20.pdf
 59. Stevens J.S., King K.L., Robbins-Juarez S.Y. et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS One.* 2020; 15 (12): e0244131. DOI: 10.1371/journal.pone.0244131.
 60. Aminian A., Bena J., Pantalone K.M., Burguera B. Association of obesity with postacute sequelae of COVID-19 (PASC). *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23 (9): 2183–2188. DOI: 10.1111/dom.14454.
 61. Suwanwongse K., Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 1150–1153. DOI: 10.1002/jmv.26339.
 62. Sathish T., Kapoor N., Cao Y. et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23 (3): 870–874. DOI: 10.1111/dom.14269.
 63. Sathish T., Anton M.C., Sivakumar T. New-onset diabetes in “long COVID”. *J. Diabetes.* 2021; 13 (8): 693–694. DOI: 10.1111/1753-0407.13187.
 64. CoviDiab Registry. Available at: <https://covidiab.e-dendrite.com/index.html>
 65. Tee L.Y., Harjanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto’s thyroiditis. *Singapore Med. J.* 2021; 62 (5): 265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
 66. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves’ disease after COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 43 (10): 1527–1528. DOI: 10.1007/s40618-020-01366-7.
 67. Caron P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine.* 2021; 72 (2): 326–331. DOI: 10.1007/s12020-021-02689-y.
 68. EurekAlert. COVID-19 can cause atypical thyroid inflammation. Available at: <https://www.eurekalert.org/news-releases/787035>
 69. McMahon D.E., Gallman A.E., Hruza G.J. et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21 (3): 313–314. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30986-5.
 70. Turkmen D., Altunisik N., Sener S., Colak C. Evaluation of the effects of COVID-19 pandemic on hair diseases through a web-based questionnaire. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e13923. DOI: 10.1111/dth.13923.
 71. Mehta P., Bunker C.B., Ciurtin C. et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21 (7): 912. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00133-X.
 72. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395 (10237): 1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
 73. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (4): 347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756.
 74. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (4): 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
 75. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
 76. McArdle A.J., Vito O., Patel H. et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (1): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2102968.
 77. Son M.B.F., Murray N., Friedman K. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children – initial therapy and outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (1): 23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa2102605.
 78. Molteni E., Sudre C.H., Canas L.S. et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2021; 5 (10): 708–718. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
 79. Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P. et al. Risk factors for long Covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021.
 80. Munblit D., Sigfrid L., Warner J.O. Setting priorities to address research gaps in long-term COVID-19 outcomes in children. *JAMA Pediatr.* 2021 [Preprint. Posted: August 02, 2021]. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.2281.
 81. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet.* 2020; 396 (10266): 1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32662-3.
 82. Alwan N.A. Track COVID-19 sickness, not just positive tests and deaths. *Nature.* 2020; 584 (7820): 170. DOI: 10.1038/d41586-020-02335-z.

Поступила: 17.08.21

Принята к печати: 16.09.21

Received: August 17, 2021

Accepted for publication: September 16, 2021

Информация об авторах / Author Information

Баймухамбетова Дина Владимировна – студентка Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 256-57-72; e-mail: dbaimukhambietova@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5518-9301>)
Dina V. Baimukhambetova, student, 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); tel.: (499) 256-57-72; e-mail: dbaimukhambietova@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5518-9301>)

Горина Анастасия Олеговна – студентка Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 256-57-72; e-mail: stasyagorina09@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-4946>)

Anastasia O. Gorina, student, 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); tel.: (499) 256-57-72; e-mail: stasyagorina09@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-4946>)

Румянцев Михаил Анатольевич – студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 256-57-72; e-mail: listorezok@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-3936>)

Mikhail A. Rumyantsev, student, 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); tel.: (499) 256-57-72; e-mail: listorezok@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-3936>)

Шихалева Анастасия Алексеевна — студентка Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 256-57-72; e-mail: masiaka1994@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7074-7922>)
Anastasia A. Shikhaleva, student, 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); tel.: (499) 256-57-72; e-mail: masiaka1994@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7074-7922>)

Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али — студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 256-57-72; e-mail: yasmin.el-taravi@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>)

Yasmin A. El-Taravi, student, 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); tel.: (499) 256-57-72; e-mail: yasmin.el-taravi@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>)

Бондаренко Елена Дмитриевна — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 256-57-72; e-mail: alenkabond@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-5314>)

Elena D. Bondarenko, Assistant, Department of Pediatrics and Paediatric Infectious Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, 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); tel.: (499) 256-57-72; e-mail: alenkabond@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-5314>)

Капустина Валентина Андреевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 256-57-72; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6512-1629>)

Valentina A. Kapustina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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); tel.: (499) 256-57-72; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6512-1629>)

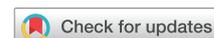
Мунблит Даниил Борисович — доктор медицины, PhD по педиатрии, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 256-57-72; e-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>)
Daniil B. Munblit, MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Paediatric Infectious Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, 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); tel.: (499) 256-57-72; email: daniel.munblit08@imperial.ac.uk (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>)

Участие авторов

Мунблит Д.Б., Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарави Я.А. — концепция статьи, формулировка целей и задач
Мунблит Д.Б., Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарави Я.А., Бондаренко Е.Д., Капустина В.А. — поиск и анализ литературы
Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарави Я.А. — написание текста
Мунблит Д.Б., Бондаренко Е.Д., Капустина В.А. — редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведении поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Munblit D.B., Baimukhambetova D.V., Gorina A.O., Rumyantsev M.A., Shikhaleva A.A., El-Taravi Y.A. conceptualized the article, formulated the aim and objectives.
Munblit D.B., Baimukhambetova D.V., Gorina A.O., Rumyantsev M.A., Shikhaleva A.A., El-Taravi Y.A., Bondarenko E.D., Kapustina V.A. conducted the literature search and analysis.
Baimukhambetova D.V., Gorina A.O., Rumyantsev M.A., Shikhaleva A.A. wrote the original draft.
Munblit D.B., Bondarenko E.D., Kapustina V.A. edited the article.
 All authors contributed substantially to the research and analysis, preparation of the article, read and approved the final version prior to publication.



Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19

М.В.Самсонова^{1,2} ✉, А.С.Конторщиков³, А.Л.Черняев^{1,3,4}, К.Ю.Михайличенко¹, Л.М.Михалева³, О.Д.Мишнев⁴, О.В.Зайратьянц^{3,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына»: 117418, Москва, ул. Щуровы, 3

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Резюме

В мировой медицинской литературе все большее внимание уделяется проблеме длительного течения COVID-19 и появлению симптомов у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию (КИ). Проводится оценка симптомов, функционального состояния легких, а также динамики рентгенологических изменений. Тем не менее работ по исследованию гистологических изменений в легких в доступной литературе не обнаружено. **Целью** данного исследования явилось изучение патогистологических изменений в легких в отдаленные сроки после перенесенной КИ. **Материалы и методы.** Выполнен анализ аутопсийного материала легких, полученного от умерших больных ($n = 19$; средний возраст – $68,82 \pm 14,6$ года), ранее перенесших КИ. Во всех случаях обнаружены иммуноглобулины G к SARS-CoV-2. Медиана времени до момента смерти после перенесенной вирусной интерстициальной пневмонии составила 72 дня. **Результаты.** По результатам анализа причин смерти выявлены осложнения после перенесенного COVID-19 в виде инфарктов разных органов и тромбозов венозной системы. При патогистологическом исследовании отмечены выявлены тромбоз мелких ветвей легочных артерий и капилляров межальвеолярных перегородок, микроинфаркты, кровоизлияния, очаги организуемой и неспецифической интерстициальной пневмонии. **Заключение.** Впервые по результатам оценки гистологических изменений в легких показано, что наиболее часто в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 выявляются нарушения микроциркуляции, сочетающиеся с мелкими участками остро повреждения легких. Полученные данные важны для понимания патогенеза постковидного синдрома и диктуют необходимость диагностики прижизненных нарушений в микроциркуляторном русле с использованием лабораторных методов, сцинтиграфии и методов компьютерной визуализации, а также поиска терапевтических стратегий.

Ключевые слова: COVID-19, патогистология легких, постковидный синдром.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579

Long term pathological changes in lungs after COVID-19

Maria V. Samsonova^{1,2} ✉, Andrey S. Kontorschikov³, Andrey L. Cherniaev^{1,3,4}, Kirill Yu. Mikhajlichenko¹, Liudmila M. Mikhaleva³, Oleko D. Mishnev⁴, Oleg V. Zayratyants^{3,5}

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

³ Federal State Budgetary Institution "A.P.Avtyn Research Institute of Human Morphology": ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁵ A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

Abstract

World literature is paying increasing attention to the long-term course of COVID-19 and symptoms that appear after the acute coronavirus infection. The symptoms, functional state of the lungs, and the X-ray changes are assessed. Nevertheless, post-COVID lung histology has not been described yet. **The aim** of this article is to study the long-term pathological changes in the lungs after acute COVID-19. **Methods.** We analyzed autopsy lung material from 19 deceased who had COVID-19. The average age of the deceased was 68.82 ± 14.6 years. All patients were found to have IgG to SARS-CoV-2. The median time to death following viral interstitial pneumonia was 72 days. **Results.** The causes of death and thrombotic complications (infarctions of various organs and venous thrombosis) were analyzed. Histological examination revealed thrombosis of small pulmonary arter-

ies and capillaries of interalveolar septa, microinfarctions, hemorrhages, foci of organizing pneumonia, and nonspecific interstitial pneumonia. **Conclusion.** The first assessment of histological changes in human lungs showed that the most common post-COVID pathologic changes are microcirculation disorders combined with small areas of acute lung damage. The obtained data are essential for understanding the pathogenesis of post-COVID syndrome, necessitate diagnostic of microvasculature disorders using laboratory tests, scintigraphy, and CT imaging, as well as search for the therapeutic strategies.

Key words: COVID-19, lung pathology, post-COVID syndrome.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

For citation: Samsonova M.V., Kontorschikov A.S., Cherniaev A.L., Mikhajlichenko K.Yu., Mikhaleva L.M., Mishnev O.D., Zayratyants O.V. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 571–579 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579

Более 1 года спустя после объявления пандемии новой коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) мир продолжает сталкиваться не только с ее разрушительным влиянием на заболеваемость и смертность, но и с глобальными социальными и экономическими последствиями [1]. Ранее подавляющая часть публикаций о COVID-19 посвящалась острому заболеванию. В настоящее время растет число исследований, связанных с изучением отдаленных последствий [2–4].

Термин “*Long COVID*” введен пациентами (предложен в Твиттере *Elisa Perego* из Ломбардии) и закрепился в средствах массовой информации и научной литературе весной 2020 г. после исследования пролонгированных симптомов COVID-19, проведенного группой ученых *Patient-LedResearch* [5].

Осенью 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) включен термин «Постковидный синдром» (код U09.9), определение которого основано на классификации Национального института здоровья Великобритании (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*; в соглашении со *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* и *The Royal College of General Practitioners*; 30.10.20) (COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188]; *Published date: 18 December 2020*; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>): «...последствия COVID-19, при которых до 20 % людей, перенесших коронавирусную инфекцию (КИ), страдают от долгосрочных симптомов, продолжающихся ≤ 12 нед., а в 2,3 % случаев – дольше». Код U09.9 по МКБ-10 позволяет установить связь с перенесенным ранее COVID-19, но его нельзя использовать в случаях, когда КИ все еще присутствует.

Заболевание длительностью < 4 нед. получило наименование «Острый COVID-19», а 4–12 нед. – «Продолжающийся симптоматический COVID-19» (код МКБ-10 – U07.1). Термин «COVID-19 длительного течения» (“*Long COVID*”) – это более широкое понятие, отсутствующее в МКБ-10. Он включает период симптоматики ≥ 4 нед., хотя нередко используется как синоним наименования «постковидный синдром» (ПКС). Однако некоторые исследователи разделяют ПКС и “*Long COVID*”, считая первый осложнением излеченного COVID-19, а второй – результатом хронической персистенции вируса в организме.

В МКБ-10 также внесен код U10.9 – для шифрования мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых, связанного с COVID-19, детского воспалительного мультисистемного синдрома с COVID-19,

а также синдрома Kawasaki, ассоциированного во времени с COVID-19.

ПКС характеризуется общесоматическими изменениями (слабость, быстрая утомляемость), когнитивными нарушениями, нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, легочной систем и выделительной функции, изменениями в психоэмоциональной сфере (социальные аспекты жизни человека, нарушения профессиональной деятельности). При ПКС у пациентов отмечаются анемия, недостаток витамина D, гипотиреоз, недостаток кортизола, признаки хронической почечной недостаточности [6, 7].

Факторами риска длительного течения COVID-19, а также развития ПКС после перенесенной КИ считаются мужской пол, возраст старше 65 лет, наличие коморбидных заболеваний (сахарный диабет и ожирение, болезни сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования), снижение сатурации кислорода < 94 % [8]. *O. Moreno-Perez et al.* (2021) к факторам риска отнесены искусственная вентиляция легких, использование в терапии биологических препаратов (ингибиторы интерлейкина-6, янус-киназ и др.), гормональной терапии, снижение концентрации натрий-уретического пептида В-типа < 219, повышение уровня С-реактивного белка > 11,4 мг / дл, лимфопению (абсолютное число лимфоцитов < 790 / мм³) [4].

Предполагается, что в исходе COVID-19 может развиваться фиброз легких [9]. Изменения по данным компьютерной томографии (КТ) легких, свидетельствующие в пользу фиброза в сочетании с нарушениями функции внешнего дыхания, через 72–85 дней после перенесенной болезни наблюдаются у 25 % пациентов. Описанные ранее микрососудистые изменения в рамках течения COVID-19, а именно – изменения и десквамация эндотелиальных клеток, эндотелиит, появление микротромбов, полнокровие и стаз в капиллярах, ангиогенез, повреждение перицитов и нарушение барьерной функции, вероятнее всего, являются предрасполагающими факторами для развития ПКС [10–12].

Целью исследования явилось изучение патогистологических изменений в легких в отдаленные сроки после перенесенной КИ.

Материалы и методы

В ходе исследования проанализирован аутопсийный материал легких, полученный от умерших ($n = 19$: 8 мужчин, 11 женщин; средний возраст – $68,82 \pm 14,6$ года) от разных причин больных, ранее перенесших КИ.

Таблица
Клинические данные об умерших пациентах
Table
Clinical characteristics of the diseased patients

№	Пол	Возраст, годы	Основное заболевание	Тромботические нарушения
1	Мужской	33	Алкогольный цирроз печени	
2	Мужской	65	Рак сигмовидной кишки	
3	Женский	74	Острый инфаркт миокарда 1-го типа	
4	Мужской	80	Острый инфаркт миокарда 1-го типа	
5	Женский	74	Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние	Геморрагический инфаркт легкого, инфаркт миокарда 2-го типа
6	Женский	71	Послеоперационная спаечная кишечная непроходимость	
7	Мужской	67	Острый инфаркт миокарда 1-го типа	
8	Женский	83	Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние	
9	Женский	74	Ишемический инфаркт головного мозга	Инфаркт почки, селезенки
10	Мужской	77	Хроническая ишемия головного мозга	Инфаркт селезенки
11	Женский	60	Морбидное ожирение	Флеботромбоз малого таза
12	Мужской	80	Постинфарктный кардиосклероз	
13	Мужской	46	Рак мочевого пузыря	
14	Женский	88	Дивертикулез толстой кишки с абсцессами брюшной полости	
15	Женский	74	Хроническая ишемия головного мозга	Инфаркт селезенки
16	Мужской	66	Острый инфаркт миокарда 1-го типа	
17	Мужской	52	Алкогольный цирроз печени	
18	Женский	86	Язвенный колит	
19	Женский	78	Хроническая ишемия головного мозга	

Критерием включения являлось наличие антител иммуноглобулина G к SARS-CoV-2 в диагностических титрах. Ни один из пациентов не был вакцинирован против SARS-CoV-2. У пациентов, ранее госпитализированных по поводу коронавирусной пневмонии ($n = 7$), медиана времени до момента смерти составила 72 (60–164) дня. По остальным пациентам сведений о сроке перенесенной вирусной пневмонии в медицинских картах не представлено. Ввиду отсутствия в медицинских картах пациентов информации о тяжести, продолжительности течения COVID-19 и проводимой терапии отсутствовала возможность анализа этих данных. Критерием исключения из исследования являлось наступление летального исхода в срок < 30 дней после перенесенной коронавирусной пневмонии. Первоначальные причины смерти (основные заболевания) приведены в таблице.

Для аутопсийного исследования у каждого умершего забраны 6 образцов ткани из каждой доли легких. Гистологические препараты легких были подготовлены по стандартной методике, окрашены гематоксилином и эозином и пикрофуксином по ван Гизону.

Результаты

Первоначальной причиной смерти 11 умерших больных из 19 ранее перенесших коронавирусную пневмо-

нию явилась патология сердечно-сосудистой системы (см. таблицу). В 5 наблюдениях выявлены осложнения основного заболевания в виде инфарктов разных органов.

В легких 10 (52,6 %) умерших обнаружены обтурирующие (как правило, фибриновые) тромбы в мелких ветвях легочной артерии и капиллярах межальвеолярных перегородок (МАП), в 1 (5,3 %) наблюдении обнаружены многостольные сосуды, что свидетельствует о реканализации тромбов, ангиоматоз выявлен у 2 (10,5 %) умерших. В 13 (68,4 %) случаях в ткани легких, зонах тромбоза, микроциркуляторном русле выявлены полнокровие (расширение) капилляров МАП со стазом и сладжем эритроцитов, в 11 (61,1 %) – внутриальвеолярный отек, в 6 (37,6 %) – единичные гиалиновые мембраны. В 8 (42,1 %) наблюдениях отмечены кровоизлияния и скопления небольшого числа сидерофагов в просветах альвеол, небольшие геморрагические инфаркты – в 1 (5,3 %), фибрин в просветах альвеол – в 5 (26,3 %), изменения стенки мелких ветвей легочной артерии в виде плазматического пропитывания, фибриноидного набухания – в 6 (31,6 %) случаях, очаговая организующаяся пневмония – в 8 (42,1 %), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) – в 8 (42,1 %), очаговый фиброз – в 5 (26,3 %), очаговый фиброз висцеральной плевры – в 2 (10,5 %), фрагменты костной ткани – в 3 (15,8 %) наблюдениях.

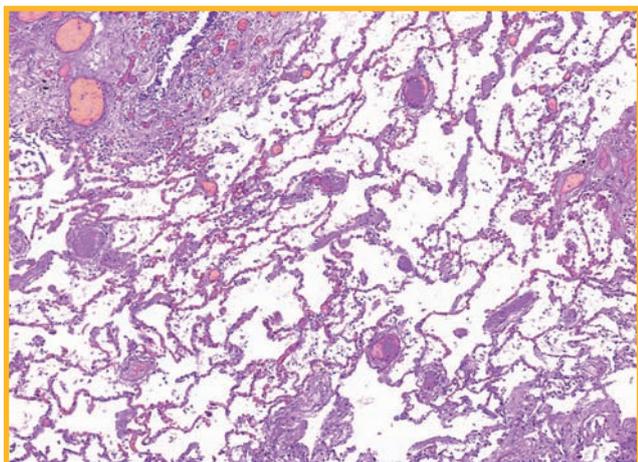


Рис. 1. Множественные микротромбы в артериолах и капиллярах межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 70$

Figure 1. Multiple microthrombi in lung arterioles, capillaries, and interalveolar septa. Hematoxylin and eosin staining; $\times 70$

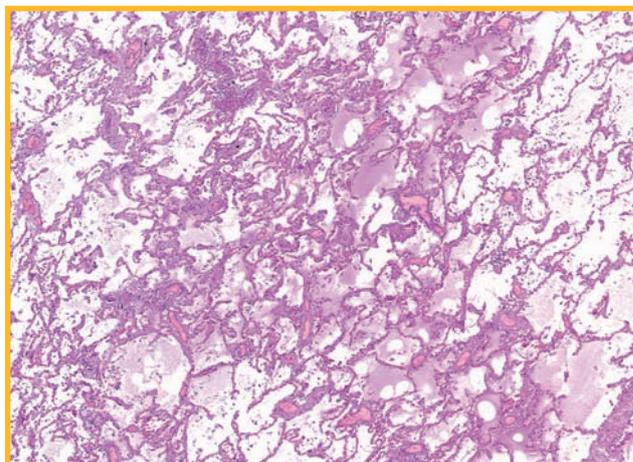


Рис. 2. Очаговый внутриальвеолярный отек. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

Figure 2. Patchy interalveolar edema. Hematoxylin and eosin staining; $\times 40$

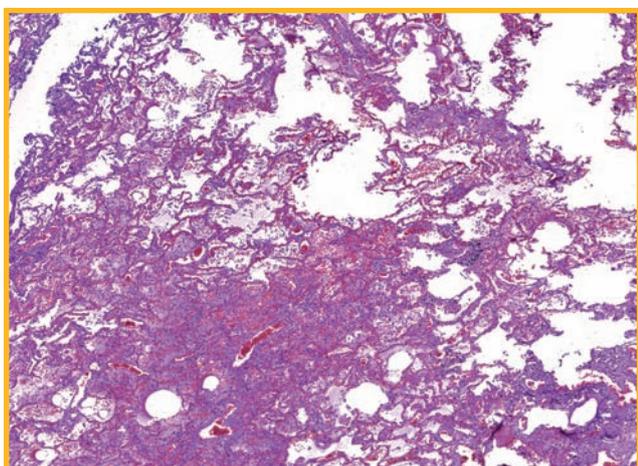


Рис. 3. Очаговое внутриальвеолярное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 30$

Figure 3. Patchy interalveolar hemorrhage. Hematoxylin and eosin staining; $\times 30$

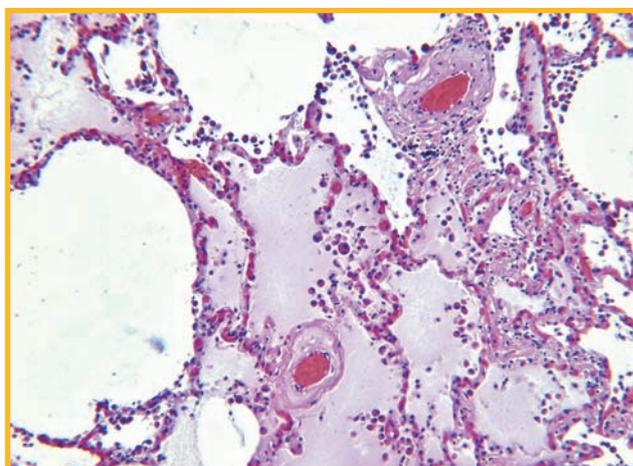


Рис. 4. Очаговый внутриальвеолярный отек, плазматическое пропитывание и фибриноидное набухание артериол. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 4. Patchy interalveolar edema, plasmorrhagia, and fibrinoid changes in arterioles. Hematoxylin and eosin staining; $\times 100$

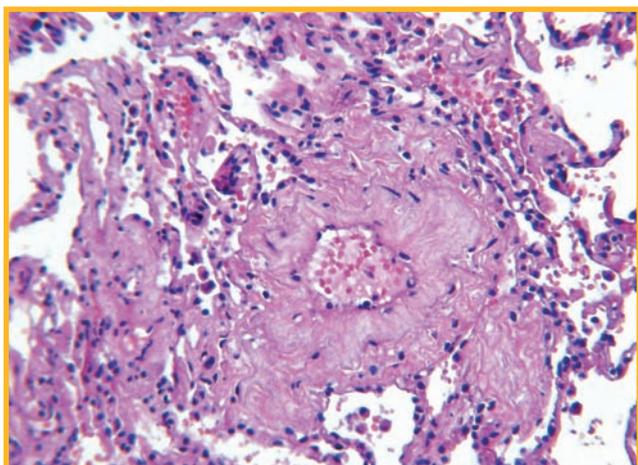


Рис. 5. Фибриноидное набухание стенки артериолы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

Figure 5. Fibrinoid degeneration of arteriolar wall. Hematoxylin and eosin staining; $\times 200$

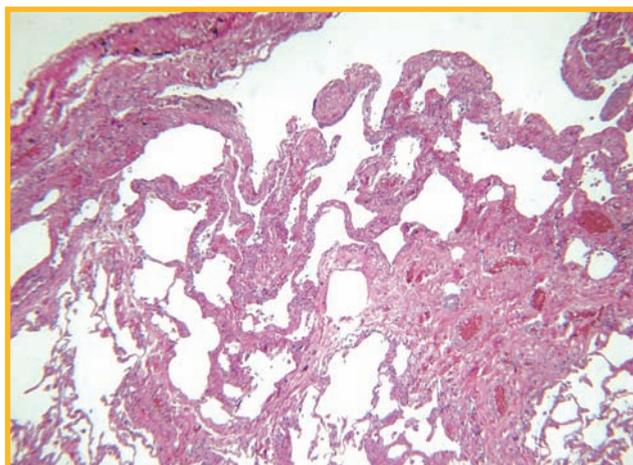


Рис. 6. Очаговое подплевральное утолщение межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

Figure 6. Patchy subpleural alveolar wall thickening. Hematoxylin and eosin staining; $\times 40$

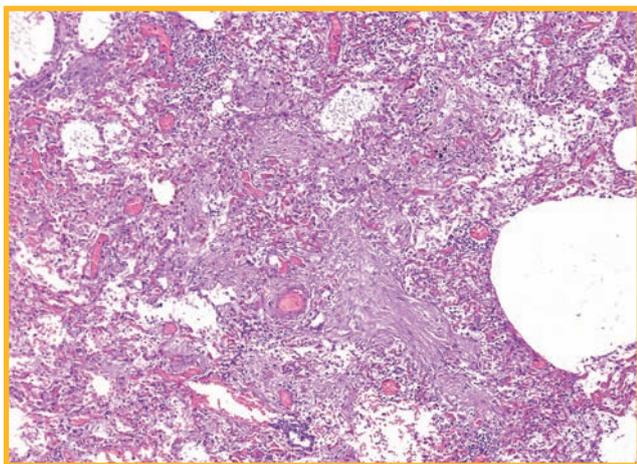


Рис. 7. Полнокровие артериол, капилляров, грануляционная ткань в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 10$

Figure 7. Arteriolar and capillary congestion, granulation plugs in alveoli. Hematoxylin and eosin staining; $\times 10$

Обсуждение

Таким образом, продемонстрированы изменения в легких спустя длительное время (от 1 до 6 мес.) после перенесенной КИ. Это первая работа, посвященная гистологическим изменениям в легких в отдаленные сроки после перенесенной КИ. В доступной литературе подобных публикаций не обнаружено.

Ряд выявленных изменений связаны с ранее имевшимися повреждениями легких при вирусной пневмонии, в частности, очаговые утолщения МАП по типу неспецифической интерстициальной пневмонии. При исследовании легких у умерших в позднюю пролиферативную фазу диффузного альвеолярного повреждения установлено интерстициальное воспаление с миксоидным отеком МАП, а также отложением коллагена в стенках альвеол [13]. В работе *Y.Li et al.* (2021) продемонстрированы изменения по типу неспецифической интерстициальной пневмонии в позднюю фазу диффузного альвеолярного повреждения [14]. Часть этих изменений, по-видимому, могут сохраняться в отдаленные сроки. Очаговый фиброз висцеральной плевры является следствием ранее имевшегося воспаления. При COVID-19 у части пациентов описана лимфоидная инфильтрация плевры [15]. Небольшие участки фиброза, не превышающие, как правило, нескольких миллиметров, сформировались, по всей видимости, в участках организуемой пневмонии. Ряд авторов полагают, что массивное поражение легких при COVID-19 может приводить к формированию в дальнейшем интерстициального фиброза легких [16]. Ни в одном из образцов исследованного материала выраженных фиброзных изменений не обнаружено.

Недостатком настоящего исследования является отсутствие анализа клинической информации о тяжести течения COVID-19, объема поражения легких и проводимой терапии. Однако с учетом опыта динамического наблюдения за пациентами, перенесшими вирусную пневмонию тяжелого течения, вызванного гриппом А(H1N1) и SARS-CoV-2, отмечено, что фи-

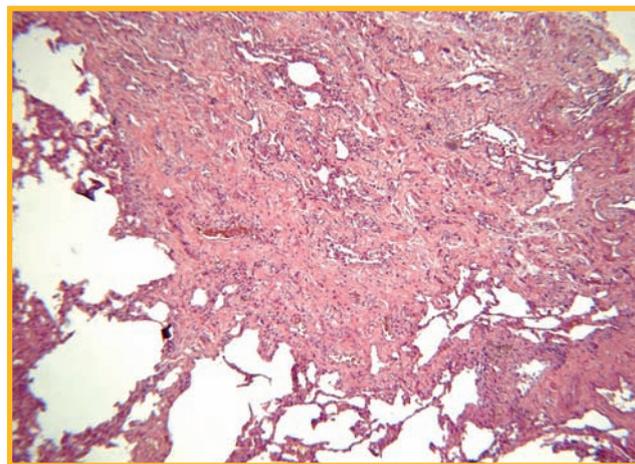


Рис. 8. Очаговый подплевральный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

Figure 8. Patchy subpleural fibrosis. Hematoxylin and eosin staining; $\times 40$

брозные изменения, наблюдаемые при КТ-исследовании, будут разрешаться с течением времени [17, 18].

Представляется интересным, что в 15,8 % наблюдений в легких обнаружены фрагменты костной ткани. Наличие костной метаплазии в легких при новой КИ описано ранее, однако патогенез этого процесса остается неизученным [19].

Наиболее значимой находкой явился тромбоз сосудов микроциркуляторного русла. В зонах легких, где были обнаружены тромбы в мелких ветвях легочных артерий, отмечены также мелкие фокусы внутриальвеолярного отека, иногда с гиалиновыми мембранами, но без десквамации альвеолярного эпителия; в просветах альвеол выявлялись фибрин или фибробластическая полиповидная ткань (организуемая пневмония), небольшие внутриальвеолярные кровоизлияния или небольшие инфаркты. Эти изменения связаны с повреждением сосудов микроциркуляторного русла – плазморрагия, фибриноидное набухание стенок, приводящие к нарушению проницаемости сосудов, развитию отека, кровоизлияний с последующей их организацией.

Наличие обтурирующих тромбов в сосудах и кровоизлияния обнаруживались у умерших при остром течении COVID-19, что было связано с нарушениями свертываемости крови. По всей видимости, нарушения коагуляции могут сохраняться в течение длительного времени после перенесенного COVID-19. По данным исследования *L. Townsend et al.* проанализировано состояние пациентов ($n = 150$), перенесших COVID-19, в т. ч. ранее госпитализированных ($n = 60$). Продемонстрировано, что у 25,3 % больных уровень D-димера остается повышенным (> 500 нг / мл) спустя 4 мес. При этом повышение уровня D-димера чаще регистрируется у ранее госпитализированных пациентов и больных старше 50 лет [20].

При исследовании функционального состояния легких после перенесенной новой КИ указывается на преобладание изменений диффузионной способности легких (DL_{CO}), выявляемой в 35–39 % случаев, тогда как рестриктивный и обструктивный тип

изменений функции внешнего дыхания встречается реже (в 16 и 8 % случаев соответственно) [21–24]. Обнаруженными изменениями в микроциркуляторном русле можно объяснять снижение DL_{CO} , особенно при отсутствии выраженных интерстициальных изменений. По данным исследования *Y.M. Zhao et al.* показано, что высокий уровень D-димера при поступлении в стационар является надежным предиктором снижения DL_{CO} через 3 мес. после выписки. Однако по мнению авторов, снижение DL_{CO} связано с развитием фиброзных изменений в легких [25].

При анализе КТ-изменений через 90 дней после перенесенного COVID-19 в 44 % наблюдений выявлялись участки «матового стекла» [22], которые могут быть связаны с наличием интерстициальных изменений по типу неспецифической интерстициальной пневмонии или внутриальвеолярного отека и / или кровоизлияний. Последние могут быть обусловлены тромбозом сосудов микроциркуляторного русла. По данным исследований, тромбозом, связанная с нарушением коагуляции, является одним из осложнений ПКС. Повышение риска развития тромбоза легочной артерии, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также тромбоза в других органах может сопровождаться кровоизлияниями [26]. Выявленные изменения свидетельствуют в пользу микротромбоза, а не тромбозом в системе легочной артерии.

В клинической практике используются различные методы визуализации перфузионных нарушений в легких, включая вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию и КТ (VQSPECT-CT, DECT). Немногочисленные исследования свидетельствуют о наличии перфузионной дисфункции легких у пациентов после перенесенного COVID-19 [27–29]. Так, по данным *M.Remy-Jardin et al.*, через 3 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 с помощью метода DECT у 5,4 % пациентов выявлен проксимальный артериальный тромбоз, а у 65,5 % – нарушения перфузии, указывающие на распространенную микроангиопатию [29].

Патогенез гиперкоагуляции по-прежнему остается не вполне понятным. Предполагается, что повреждение эндотелия с развитием тромбоваскулита, нарушением регуляции иммунного ответа и дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы могут вносить свой вклад в нарушение микроциркуляции и развитие коагулопатии [30, 31]. Повреждение эндотелия, обусловленное прямым воздействием вируса, а также выраженной воспалительной реакцией, приводит к выработке факторов, способствующих коагуляции. Кроме того, гипоксия, связанная с повреждением респираторных отделов легких, а также образование иммунных комплексов антиплазмотического фактора-4 обуславливают развитие коагулопатии и способствуют тромбозу крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла [32].

Интересные результаты исследования приведены в статье *E.Pretorius et al.* Проанализированы образцы плазмы крови, полученной от здоровых добровольцев, больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, а также пациентов с острым и длительным

течением COVID-19 / ПКС. В плазме крови пациентов с острым и длительным течением COVID-19 / ПКС обнаружены аномальные белковые депозиты, содержащие цепи фибриногена, повышенного количества α_2 -антиплазмина, а также сывороточного амилоида А, которые оставались нерастворенными после трипсинолиза. Таким образом, существующие микротромбы в микроциркуляторном русле могут быть резистентны к фибринолитической терапии. Авторы полагают, что COVID-19 характеризуется гиперкоагуляцией, связанной с повышением уровня воспалительных молекул, циркулирующими микротромбами и активацией тромбоцитов, а также aberrантной фибринолитической системой. В связи с этим необходима разработка новых стратегий противотромботической терапии для восстановления фибринолитической функции у пациентов в постковидном периоде [33].

Несмотря на небольшой объем проанализированного материала, важно отметить, что причиной смерти 11 из 19 пациентов явились состояния, связанные с развитием тромбоза. Разумеется, сложно сделать вывод о том, насколько нарушения микроциркуляции могут быть причиной развития фатального заболевания. Это следует оценивать на популяционном уровне, определяя долю заболеваний сердечно-сосудистой системы в структуре смертности в эпоху пандемии.

Заключение

Впервые по результатам оценки гистологических изменений в легких показано, что наиболее часто в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 выявляются нарушения микроциркуляции, сочетающиеся с мелкими участками острого повреждения легких. Полученные данные важны для понимания патогенеза ПКС и диктуют необходимость диагностики нарушений в микроциркуляторном русле с использованием лабораторных методов, сцинтиграфии и методов КТ-визуализации, а также поиска терапевтических стратегий.

Литература

1. World Health Organization. A coordinated Global Research Roadmap. 2019 novel coronavirus. Global research and innovation forum: towards a research roadmap. Available at: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Roadmap-version-FINAL-for-WEB.pdf?ua=1>
2. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021; 52 (6): 575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
3. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021. 325 (19): 2015–2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612.
4. Moreno-Perez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J. Infect.* 2021; 82 (3) 373–378. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
5. Patient-Led Research Collaborative. Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. Available at: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/> [Accessed: 7 May, 2021].

6. Maltezos H.C., Raftopoulos V., Vorou R. et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (7): 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804.
7. Machado F.V.C., Meys R., Delbressine J.M. et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes.* 2021; 19 (1): 40. DOI: 10.1186/s12955-021-01691-2.
8. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 673–674. DOI: 10.1002/jmv.26465.
9. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320 (2): L257–265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.
10. Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol. Rep.* 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.
11. Wagner W.L., Hellbach K., Fiedler M.O. et al. [Microvascular changes in COVID-19]. *Radiologe.* 2020; 60 (10): 934–942. DOI: 10.1007/s00117-020-00743-w (in German).
12. Eapen M.S., Lu W., Gaikwad A.V. et al. Endothelial to mesenchymal transition: a precursor to post-COVID-19 interstitial pulmonary fibrosis and vascular obliteration? *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (4): 2003167. DOI: 10.1183/13993003.03167-2020.
13. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
14. Li Y., Wu J., Wang S. et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology.* 2021; 78 (4): 542–555. DOI: 10.1111/his.14249.
15. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.* 2021; 74 (2): 76–83. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
16. Ali R.M.M., Ghonimy M.B.I. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequelae in surviving patients. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2021; 52: 101. DOI: 10.1186/s43055-021-00484-3.
17. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., Черняк А.В. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А / H1N1. *Пульмонология.* 2011; (4): 58–66. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66.
18. Xie L., Liu Y., Fan B. et al. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir. Res.* 2005; 6 (1): 5. DOI: 10.1186/1465-9921-6-5.
19. Schaller T., Hirschi K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020; 323 (24): 2518–2520. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.
20. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J. Thromb. Haemost.* 2021; 19 (4): 1064–1070. DOI: 10.1111/jth.15267.
21. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27 (4): 328–327. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
22. So M., Kabata H., Fukunaga K. et al. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 97. DOI: 10.1186/s12890-021-01463-0.
23. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (1): e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
24. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12.
25. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
26. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (1): e241059. DOI: 10.1136/bcr-2020-241059.
27. Patelli G., Paganoni S., Besana F. et al. Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged Covid-19 patients during recovery. *Eur. J. Radiol.* 2020; 129: 109121. DOI: 10.1016%2Fj.ejrad.2020.109121.
28. Dhawan R.T., Gopalan D., Howard L. et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Res. Med.* 2021; 9 (1): 107–116. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30407-0.
29. Remy-Jardin M., Duthoit L., Perez T. et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine.* 2021; 34: 100778. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100778.
30. Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (40): 1450–1456. DOI: 10.15585/mmwr.mm6940e1.
31. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
32. Brodard J., Kremer Hovinga J.A., Fontana P. et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J. Thromb. Haemost.* 2021; 19 (5): 1294–1298. DOI: 10.1111/jth.15262.
33. Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 172. DOI: 10.1186/s12933-021-01359-7.

Поступила: 25.07.21

Принята к печати: 13.08.21

References

1. World Health Organization. A coordinated Global Research Roadmap. 2019 novel coronavirus. Global research and innovation forum: towards a research roadmap. Available at: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Roadmap-version-FINAL-for-WEB.pdf?ua=1>
2. Pavli A., Theodoridou M., Maltezos H.C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021; 52 (6): 575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
3. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021. 325 (19): 2015–2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612.
4. Moreno-Perez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J. Infect.* 2021; 82 (3): 373–378. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
5. Patient-Led Research Collaborative. Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. Available at: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/> [Accessed: 7 May, 2021].
6. Maltezos H.C., Raftopoulos V., Vorou R. et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (7): 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804.
7. Machado F.V.C., Meys R., Delbressine J.M. et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes.* 2021; 19 (1): 40. DOI: 10.1186/s12955-021-01691-2.
8. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 673–674. DOI: 10.1002/jmv.26465.
9. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320 (2): L257–265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.
10. Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol. Rep.* 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.

11. Wagner W.L., Hellbach K., Fiedler M.O. et al. [Microvascular changes in COVID-19]. *Radiologe*. 2020; 60 (10): 934–942. DOI: 10.1007/s00117-020-00743-w (in German).
12. Eapen M.S., Lu W., Gaikwad A.V. et al. Endothelial to mesenchymal transition: a precursor to post-COVID-19 interstitial pulmonary fibrosis and vascular obliteration? *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (4): 2003167. DOI: 10.1183/13993003.03167-2020.
13. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R. et al. [Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19]. *Pulmonologiya*. 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532 (in Russian).
14. Li Y., Wu J., Wang S. et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology*. 2021, 78 (4), 542–555. DOI: 10.1111/his.14249.
15. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.* 2021; 74 (2): 76–83. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
16. Ali R.M.M., Ghonimy M.B.I. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequelae in surviving patients. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2021; 52: 101. DOI: 10.1186/s43055-021-00484-3.
17. Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Baimakanova G.E., Cherniak A.V. [A one-year follow-up study of patients survived after ALI/ARDS caused by influenza A/H1N1]. *Pul'monologiya*. 2011; (4): 58–66. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66 (in Russian).
18. Xie L., Liu Y., Fan B. et al. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir. Res.* 2005; 6 (1): 5. DOI: 10.1186/1465-9921-6-5.
19. Schaller T., Hirschebühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*. 2020; 323 (24): 2518–2520. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.
20. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J. Thromb. Haemost.* 2021; 19 (4): 1064–1070. DOI: 10.1111/jth.15267.
21. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021; 27 (4): 328–327. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
22. So M., Kabata H., Fukunaga K. et al. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 97. DOI: 10.1186/s12890-021-01463-0.
23. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open*. 2021; 4 (1): e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
24. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Meditsinskiy al'favit*. 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12 (in Russian).
25. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
26. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (1): e241059. DOI: 10.1136/bcr-2020-241059.
27. Patelli G., Paganoni S., Besana F. et al. Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged Covid-19 patients during recovery. *Eur. J. Radiol.* 2020; 129: 109121. DOI: 10.1016%2Fj.ejrad.2020.109121.
28. Dhawan R.T., Gopalan D., Howard L. et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Res. Med.* 2021; 9 (1): 107–116. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30407-0.
29. Remy-Jardin M., Duthoit L., Perez T. et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine*. 2021; 34: 100778. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100778.
30. Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (40): 1450–1456. DOI: 10.15585/mmwr.mm6940e1.
31. Galstyan G.M. [Coagulopathy in COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (in Russian).
32. Brodard J., Kremer Hovinga J.A., Fontana P. et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J. Thromb. Haemost.* 2021; 19 (5): 1294–1298. DOI: 10.1111/jth.15262.
33. Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 172. DOI: 10.1186/s12933-021-01359-7.

Received: July 25, 2021

Accepted for publication: August 13, 2021

Информация об авторах / Author Information

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Maria V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of the Pathology Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Конторшиков Андрей Сергеевич — ординатор лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына»; тел.: (499) 120-80-65; e-mail: andreistr@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-0353>; SPIN-код: 3667-0750)

Andrey S. Kontorschikov, Clinical Morphology Laboratory Resident, Federal State Budgetary Institution “A.P.Avtsyn Research Institute of Human Morphology”; tel.: (499) 120-80-65; e-mail: andreistr@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-0353>; SPIN-код: 3667-0750)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджет-

ного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына», профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Andrey L. Cherniaev, Doctor of Medicine, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Federal State Budgetary Institution “A.P.Avtsyn Research Institute of Human Morphology”, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Михайличенко Кирилл Юрьевич — научный сотрудник лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: kirr.mih@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Kirill Yu. Mikhajlichenko, Researcher, Pathology Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; (495) 465-58-59; e-mail: kirr.mih@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Михалева Людмила Михайловна — д. м. н., профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына»; тел.: (499) 120-80-65; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>)

Ljudmila M. Mikhaleva, Doctor of Medicine, Professor, Director, Head of the Clinical Morphology Laboratory, Federal State Budgetary Institution “A.P.Avt-syn Research Institute of Human Morphology”; tel.: (499) 120-80-65; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>)

Мишнев Олеко Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-03-29; e-mail: mishnevod@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6466-91>)

Oleko D. Mishnev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; (495) 434-03-29; e-mail: mishnevod@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6466-91>)

Зайратьянц Олег Вадимович — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына», заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 609-22-50; e-mail: ovzair@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3606-3823>; SPIN-код: 4817-1084)

Oleg V. Zayratyants, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution “A.P.Avt-syn Research Institute of Human Morphology”, Head of the Department of Pathological Anatomy, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-22-50; e-mail: ovzair@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3606-3823>; SPIN: 4817-1084)

Участие авторов

Самсонова М.В., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Михайличенко К.Ю. — анализ материала

Конторшиков А.С., Черняев А.Л. — сбор материала и его анализ

Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д. — планирование концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи статьи

Михалева Л.М., Черняев А.Л. — проведение поисково-аналитической работы

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Samsonova M.V., Cherniaev A.L., Zayratyants O.V., Mikhajlichenko K.Yu. — analysis of the material

Kontorschikov A.S., Cherniaev A.L. — collection and analysis of the material

Samsonova M.V., Cherniaev A.L., Mishnev O.D. — planning of the concept and design of the study, work on the manuscript of the article

Cherniaev A.L., Mikhaleva L.M. — search and analytical work

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.

Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19

О.И.Савушкина^{1,2} ✉, А.В.Черняк², Е.В.Крюков³, Н.А.Асеева¹, А.А.Зайцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Москва, Госпитальная пл., 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Окончание острого периода COVID-19 не означает полного выздоровления. При наблюдении за пациентами в постковидный период показано, что у части из них сохраняется широкий спектр жалоб — одышка, усталость, утомляемость, мышечная слабость, нарушения сна, кашель, сердцебиение, что способствовало появлению нового термина «постковидная болезнь». С целью выявления причин жалоб у перенесших COVID-19 пациентов необходимо проводить функциональную диагностику системы дыхания. **Целью** исследования явилась оценка динамики функциональных показателей системы дыхания через 4 мес. после госпитализации по поводу COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 31$: 26 (84 %) — мужчины; средний возраст — 49 лет), перенесшие COVID-19. В рамках исследования проводились традиционные легочные функциональные тесты (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) и импульсная осциллометрия (ИОС)). **Результаты.** Во время 1-го визита в среднем по группе показатели легочных функциональных тестов и ИОС составляли нормальные значения, кроме DL_{CO} , которая была снижена у 77 % пациентов в легкой (на границе с умеренной) степени. Во время 2-го визита (через 102 дня после 1-го) в среднем по группе нарушение DL_{CO} сохранялось у 58 %. При сравнительном анализе изучаемых показателей во время 1-го и 2-го визитов выявлено статистически значимое увеличение спокойной и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), общей емкости легких (ОЕЛ), DL_{CO} , а также снижение соотношений ОФВ₁ / ФЖЕЛ и остаточного объема легких / ОЕЛ при повторном исследовании. **Заключение.** У пациентов, перенесших COVID-19, через 4 мес. после выписки из стационара отмечается статистически значимое улучшение вентиляционной функции и DL_{CO} . Целесообразно проводить оценку функциональных показателей системы дыхания в постковидный период с целью выявления и своевременной коррекции нарушений.

Ключевые слова: пост-COVID-19, спирометрия, диффузионная способность легких, импульсная осциллометрия, новая коронавирусная инфекция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Добровольное информированное согласие. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 580–587. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587

Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge

Olga I. Savushkina^{1,2} ✉, Alexander V. Cherniak², Evgeniy V. Kryukov³, Nataliya A. Aseeva¹, Andrey A. Zaytsev¹

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gosptal'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

² Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute", Federal Medical and Biological Agency: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "The S.M.Kirov Military Medical Academy", Ministry of Defense, Russian Federation: Russia: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The end of the acute period of COVID-19 does not mean complete recovery. Observation of patients in the post-COVID-19 period showed that a significant number of people experience shortness of breath, fatigue, muscle weakness, sleep disorders, cough, palpitations, so the term post-COVID-19 syndrome was coined. The examination to identify the causes of complaints of COVID-19 convalescents should include lung function assessment. **The aim** of the study was to assess the dynamics of lung function 4 months after hospitalization for COVID-19. **Methods.** 31 patients (26 males, the median age was 49 years) underwent traditional pulmonary function tests (PFTs) (spirometry, body plethysmography, test of diffusing lung capacity) and impulse oscillometry (IOS). **Results.** During the 1st visit, the average PFTs and IOS parameters were within the normal range in the whole group, apart from the diffusing lung capacity (DL_{CO}), which was reduced mildly (on the border with moderate) in 77% of patients. During the 2nd visit, which was conducted on average 102 days after the 1st one, 58% of patients demonstrated abnormal lung diffusion capacity. The second

assessment revealed a statistically significant increase in the slow and forced vital capacity (VC and FVC), the forced exhalation volume in 1 second (FEV₁), total lung capacity (TLC), DL_{CO}, and a decrease in the ratio of FEV₁/FVC and the residual lung volume to TLC ratio. **Conclusion.** Post-COVID-19 patients show a statistically significant improvement of their lung function 4 months after hospital discharge. A systematic follow-up is essential for such patients to detect lung function abnormalities and correct them.

Key words: lung function, post-COVID-19, spirometry, diffusion capacity, impulse oscillometry, new coronavirus infection.

Conflict of interest. The authors declared the absence of conflict of interests, which should be reported.

Funding. The study was conducted without a sponsor.

Voluntary informed consent. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

For citation: Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Aseeva N.A., Zaytsev A.A. Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 580–587 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587

Тяжелый острый респираторный синдром (*severe acute respiratory syndrome* – SARS), ближневосточный респираторный синдром (*Middle East respiratory syndrome* – MERS) и SARS, обусловленный новой коронавирусной инфекцией (НКИ) (SARS-CoV-2), – это 3 самые большие вспышки НКИ в XXI столетии, которые стали причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома. Заболевание, обусловленное НКИ SARS-CoV-2, получило название COVID-19 (COroNaVIrus Disease-2019).

Известно, что у ряда пациентов наряду с проблемами в острую стадию заболевания, SARS и MERS обусловлены длительно (> 3 мес.) сохраняющимися нарушениями, в большей степени выраженными со стороны бронхолегочной системы. Так, по данным метаанализа *H.Ahmed et al.* [1] показано, что через 6 мес. после госпитализации по поводу SARS и MERS патологические изменения функциональных показателей системы дыхания сохранялись у 24 % пациентов. Кроме того, отмечались снижение толерантности к физической нагрузке, а также психологические и социальные проблемы. Несмотря на положительную динамику выявленных функциональных изменений, нарушение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) сохранялось вплоть до 12 мес., а по данным *P.Zhang et al.* – до 2 лет [2]. Кроме того, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, через 6 мес. и 1 год после перенесенного SARS отклонения (уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения, «воздушные ловушки», тракционные бронхоэктазы) выявлены в 33 и 27,7 % случаев соответственно [3].

Справедливо полагать, что, поскольку вирус SARS-CoV-2 в высокой степени генетически гомологичен с SARS, отдаленные последствия после перенесенного COVID-19, обусловленного НКИ, будут схожими. Однако долгосрочный прогноз исхода COVID-19 в настоящее время остается малоизученным.

При наблюдении за пациентами в постковидный период показано, что у части из них длительное время сохраняется достаточно широкий спектр жалоб – одышка, усталость, утомляемость, мышечная слабость, нарушения сна, кашель, сердцебиение, что способствовало появлению нового термина «постковидная болезнь» (*long-term COVID-19*). *A.Nalbandian et al.* считают, что при ведении таких пациентов требуется мультидисциплинарный подход с целью выявления причин жалоб и составления индивидуальных программ медицинской реабилитации, в ко-

торые должны быть включены в т. ч. функциональные исследования системы дыхания [4].

Так, по результатам метаанализа *R.Torres-Castro et al.* [5] показано, что после перенесенного COVID-19 в раннюю фазу реконвалесценции (до 3 мес. от начала заболевания) распространенность снижения DL_{CO} составляет 39 %, рестриктивных нарушений вентиляции – 15 %, обструкции дыхательных путей (ДП) – 7 %. Таким образом, наиболее частым функциональным респираторным нарушением в раннем постковидном периоде является снижение DL_{CO}.

Следовательно, с целью своевременного выявления и коррекции функциональных нарушений со стороны бронхолегочной системы важной задачей в период реконвалесценции становится динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими интерстициальное повреждение легких, обусловленное SARS-CoV-2. Однако в доступной литературе о динамике показателей легочных функциональных тестов после перенесенного COVID-19 представлены единичные данные [6].

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка динамики функциональных показателей системы дыхания у больных, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Выполнено проспективное продольное исследование, в которое были включены пациенты ($n = 31$: 26 (84 %) – мужчины; средний возраст – 49 лет), получавшие лечение в медицинских стационарах с диагнозом интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной НКИ (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – J98.4).

По данным КТ в острой фазе заболевания у обследованных пациентов выявлены интерстициальные изменения легочной ткани, характерные для SARS-CoV-2. Медиана (*Me*) максимальной площади поражения легких в острый период по данным КТ в целом по группе составила 67 % (КТ III). На момент выполнения функциональных исследований системы дыхания по данным КТ у пациентов сохранялись остаточные изменения в легких различной степени выраженности.

Функциональные исследования системы дыхания проводились в среднем на 44-й день от начала заболевания (1-й визит) и через 102 дня (2-й визит) после 1-го визита. Выполнялись форсированная спи-

рометрия, бодиплетизмография, измерение DL_{CO} , импульсная осцилометрия (ИОС) на оборудовании *Master Screen Body / Diff (Viasys Healthcare / Erich Jager, Vyair Medical / Erich Jager, Германия)*.

Все исследования выполнены с учетом отечественных и международных стандартов [7–11], в т. ч. в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [12].

DL_{CO} оценивалась по монооксиду углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания посредством анализатора быстрого реагирования.

Проанализированы следующие показатели:

- **форсированной спирометрии** – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, объемная скорость на кривой «поток-объем» форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$);
- **бодиплетизмографии** – жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в спокойном состоянии, общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), $ООЛ / ОЕЛ$, внутригрудной объем газа (ВГО), емкость вдоха ($E_{вд.}$), общее бронхиальное сопротивление ($Raw_{общ.}$);
- **диффузионного теста** – трансфер-фактор СО (DL_{CO}), скорректированный с учетом концентрации гемоглобина, и его отношение к альвеолярному объему (VA) – DL_{CO} / VA .
- **ИОС** – резистивное сопротивление (резистанс) при частоте осцилляций 5 (R5) и 20 (R20) Гц; реактивное сопротивление (реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц (X5), а именно – его отклонение от должного значения $\Delta X5 = X5_{долж.} - X5_{факт.}$; частотная зависимость R – относительная (R5–R20) / R5 и абсолютная (R5–R20); резонансная частота (f_{res}); площадь реактанса (A_x).

Анализируемые данные представлены в виде $\%_{долж.}$, которые рассчитывались по формулам Европейского сообщества стали и угля (*European Coal and Steel Community – ECCS, 1993*) [13] с учетом пола, возраста и роста пациента.

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США)*. Для оценки нормальности распределения переменных применен W-тест Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены в виде *Me* и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$), номинативные переменные (*n* или %). Сравнение количественных показателей, полученных во время 1-го и 2-го визитов, проводилось с применением непараметрического T-критерия Уилкоксона для зависимых выборок, качественных – точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов, а также значения показателей легочных функциональных тестов представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1
Характеристика пациентов ($n = 31$)

Table 1
Patient characteristics ($n = 31$)

Характеристика	Показатель
Пол, <i>n</i> :	
• мужской	26
• женский	5
Возраст, годы	49 (41–55)
Рост, см	174 (167–181)
Индекс массы тела, кг / м ²	28 (26–32)
Статус курения, <i>n</i> :	
• не курит	21
• экс-курильщик	10
КТ _{макс.} , %	67 (53–80)
Степень поражения легких по данным КТ, <i>n</i> (%)	
• I, II	6 (19)
• III, IV	25 (81)
Пребывание в ОРИТ, <i>n</i>	14
Продолжительность, сутки:	
• госпитализации	15 (11–23)
• лечения в ОРИТ	8 (5–10)
Сопутствующие заболевания, <i>n</i>	16 (52)

Примечание: КТ – компьютерная томография; КТ_{макс.} – максимальная площадь поражения ткани легких в острый период заболевания по данным компьютерной томографии; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; данные представлены как медиана (нижний / верхний квартили) или *n* (%).

Note: the data are presented as median (lower/upper quartiles) or *n* (%).

По результатам анализа полученных данных (см. табл. 1) показано, что большинство обследованных составляли некурящие мужчины. Соотношение числа некурящих / бросивших курить на момент проведения исследований составило 68 / 32 % больных соответственно.

В среднем у обследованных отмечена избыточная масса тела (*Me* показателя индекса массы тела – 28 кг / м²).

У 16 (52 %) пациентов отмечены сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь ($n = 5$), гипертоническая болезнь и сахарный диабет (СД) 2-го типа ($n = 4$), СД 1-го типа ($n = 2$), варикозная болезнь ($n = 1$), псориаз ($n = 1$), язвенная болезнь желудка ($n = 1$), анемия ($n = 1$), саркоидоз органов дыхания ($n = 1$)).

У 81 % пациентов в острый период заболевания площадь поражения легочной ткани составила > 50 %, *Me* продолжительности госпитализации – 15 суток.

В отделении реанимации и интенсивной терапии лечение, *Me* продолжительности которого составила 8 суток, получали 14 (45 %) пациентов, из них 2 пациентам проводилась искусственная вентиляция легких в среднем в течение 4,5 суток.

По результатам анализа данных функциональных исследований системы дыхания показано, что в среднем по группе при проведении исследований во время

Таблица 2
Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, импульсной осциллометрии

Table 2
Results of spirometry, body plethysmography, diffusion test, impulse oscillometry

Показатель	1-й визит	2-й визит	p
	n = 31	n = 31	
ЖЕЛ, % _{долж.}	88 (68–105)	105 (95–118)	< 0,001
ЖЕЛ < 80 % _{долж.} n	12	2	0,002
ФЖЕЛ, % _{долж.}	89 (71–102)	108 (96–121)	< 0,001
ОФВ ₁ , % _{долж.}	92 (73–100)	108 (99–125)	< 0,001
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	82 (79–87)	83 (79–85)	NS
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	84 (80–87)	83 (80–87)	0,004
СОС _{25–75} , % _{долж.}	95 (77–103)	110 (92–126)	0,01
ОЕЛ, % _{долж.}	84 (69–96)	103 (88–109)	< 0,001
ОЕЛ < 80 % _{долж.} n (%)	13 (42)	4 (13)	0,008
ВГО, % _{долж.}	84 (66–99)	89 (75–97)	NS
Е _{вд.} , % _{долж.}	88 (67–106)	117 (103–125)	< 0,001
ООП, % _{долж.}	85 (69–95)	89 (76–98)	NS
ООП < 80 % _{долж.} n (%)	11 (35)	8 (26)	NS
ООП / ОЕЛ, % _{долж.}	95 (86–103)	85 (76–93)	< 0,001
Raw _{общ.} , кПа × с / л	0,24 (0,20–0,27)	0,24 (0,19–0,27)	NS
DL _{СО} , % _{долж.}	60 (46–76)	77 (68–90)	< 0,001
DL _{СО} < 80 % _{долж.} n (%)	24 (77)	18 (58)	NS
DL _{СО} / VA, % _{долж.}	87 (73–99)	91 (84–99)	0,002
VA, % _{долж.}	77 (59–88)	91 (80–98)	< 0,001
Z5, % _{долж.}	96 (86–117)	103 (83–117)	NS
R5, % _{долж.}	96 (83–110)	102 (88–123)	NS
R20, % _{долж.}	100 (85–104)	100 (88–113)	NS
(R5–R20) / R5, %	14 (9–21)	9 (3,6–16)	NS
(R5–R20), кПа × с / л	0,04 (0,03–0,06)	0,03 (0,01–0,05)	NS
ΔX5, кПа × с / л	0,07 (0,05–0,09)	0,07 (0,05–0,09)	NS
f _{рез.} , Гц	11 (8–13)	9 (8,6–13)	NS
A _х , кПа / л	0,17 (0,08–0,39)	0,13 (0,11–0,34)	NS

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; Е_{вд.} – емкость вдоха; ООП – остаточный объем легких; Raw_{общ.} – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL_{СО} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; VA – альвеолярный объем; R5, R20 – резистивное сопротивление (резистанс) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; X5 – реактивное сопротивление (реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц; f_{рез.} – резонансная частота; A_х – площадь реактанса; данные представлены как медиана (нижний / верхний квартили) или n (%); NS – статистических различий между 1-м и 2-м визитами не выявлено.

Note: the data are presented as median (lower/upper quartiles) or n (%); NS – no statistical differences were found between the 1st and 2nd visits.

1-го визита (в среднем на 44-й день от начала заболевания) показатели традиционных легочных функциональных тестов, а также ИОС составили пределы нормальных значений, за исключением нарушения у 24 (77 %) пациентов DL_{СО} легкой (на границе с умеренной) степени выраженности. У 13 (42 %) больных выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (ОЕЛ < 80 %_{долж.} при ОФВ₁ / ЖЕЛ > 70 %), у 1 – обструкция ДП (ОЕЛ > 80 %_{долж.} при ОФВ₁ / ЖЕЛ < 70 %), у 11 (35 %) – снижение ООЛ.

У 7 (23 %) пациентов выявлены патологические изменения параметров ИОС (изолированное увеличение A_х (n = 4); увеличение A_х, R5–R20 и ΔX5 (n = 1); A_х и R5–R20 (n = 1); A_х и ΔX5 (n = 1)).

При 2-м визите показатели традиционных легочных функциональных тестов, а также ИОС сохранялись в пределах нормальных значений, за исключением нарушения DL_{СО} легкой степени выраженности у 18 (58 %) пациентов. У 4 (13 %) больных сохранялся рестриктивный тип вентиляционных нарушений, у 2 выявлена обструкция ДП, в 8 (26 %) случаях – снижение ООЛ.

Кроме того, у 8 (26 %) пациентов выявлены патологические изменения параметров ИОС – увеличение A_х, которое у 3 пациентов сопровождалось увеличением R5–R20.

При сравнительном анализе изучаемых показателей, полученных при 1-м и 2-м визитах, выявлены

статистически значимые различия в сторону увеличения таких показателей, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $СОС_{25-75\%}$, ОЕЛ, DL_{CO} , DL_{CO}/VA , VA , а также снижение соотношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ за счет восстановления объема легких без изменения проходимости ДП и соотношения ООЛ / ОЕЛ при повторном исследовании.

Обсуждение

Пандемия НКИ стала мощным вызовом для систем здравоохранения всех стран. Основной мишенью вируса SARS-CoV-2 оказываются нижние ДП и интерстициальная ткань легких, что у ряда пациентов является причиной развития SARS и необходимости экстренной госпитализации.

Однако окончание острого периода COVID-19, как оказалось, не означает полного выздоровления. При анализе патоморфологических изменений, обусловленных SARS-CoV-2, прежде всего в легочной ткани, высказаны опасения относительно того, что после перенесенной НКИ функциональные нарушения бронхолегочной системы будут сохраняться в течение длительного времени, являясь причиной снижения физической активности и качества жизни пациентов, как это наблюдалось при SARS и MERS.

Что касается функционального состояния системы дыхания в ранний период выздоровления после COVID-19, то здесь следует отметить, что к настоящему времени в литературе представлено достаточно данных, многие из которых были включены в метаанализ, результаты которого приведены в начале данной статьи [5]. По собственным наблюдениям, на 48-й день от появления первых симптомов COVID-19 нарушение DL_{CO} выявлено в 52 % случаев, рестриктивные вентиляционные нарушения – в 11,4 %, обструкция ДП – в 4,5 % случаев [14], что согласуется с результатами упомянутого метаанализа [5].

Однако при проведении собственного исследования влияния медицинской реабилитации на функциональное состояние бронхолегочной системы отмечено, что на 51-й день от начала заболевания перед началом реабилитационных вмешательств нарушение DL_{CO} выявлялось в 74 % случаев, тогда как вентиляционные нарушения по рестриктивному типу – в 26 % случаев, по обструктивному – в 16 % [15]. Увеличение частоты выявленных нарушений, по-видимому, обусловлено тем, что на медицинскую реабилитацию в первую очередь направлялись пациенты с более тяжелым течением COVID-19, в т. ч. лица с сопутствующими заболеваниями.

Отмечено также, что на 1-м визите (на 44-й день от начала COVID-19) частота нарушений DL_{CO} составляла 77 %, вентиляционных нарушений рестриктивного типа – 42 %, выявлен также 1 случай обструкции ДП. Увеличение частоты наблюдаемых изменений по сравнению с 1-м исследованием обусловлено тем, что пациенты с более тяжелым течением заболевания более привержены наблюдению в динамике, они охотнее соглашались на повторные обследования. Вместе с тем выявленная динамика отклонения функ-

циональных показателей системы дыхания от нормы в сторону улучшения обнадеживает.

Вопрос о причинах столь длительно сохраняющегося снижения DL_{CO} после перенесенного COVID-19 вызывает беспокойство по поводу возможного прогрессирования фиброза легких. С другой стороны, *J.Frija-Masson et al.* представлена гипотеза о том, что изолированное снижение DL_{CO} при отсутствии изменений в легких по данным КТ может быть обусловлено нарушением легочной микроциркуляции [16].

В настоящее время появляется все больше доказательств нарушения легочной гемодинамики в патогенезе COVID-19. Так, *B.V.Patel et al.* [17] показан преимущественно респираторный путь проникновения вируса SARS-CoV-2 посредством связывания с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа, при этом значительная экспрессия этих рецепторов в эндотелии легочных сосудов обуславливают тяжелое повреждение эндотелиальных мембран легочных капилляров, следствием чего являются ангиопатия, тромбоз и нарушение перфузии легких. При гистологическом анализе легочных сосудов пациентов, умерших от COVID-19, проведенном *M.Ackermann et al.* [18], выявлен тромбоз легочных сосудов, сопровождающийся микроангиопатией. Кроме того, *M.Lins et al.* [19] в результате специальной обработки трехмерных КТ-изображений легких и их сосудистого дерева у больных COVID-19 выявлено значительное уменьшение объема крови, содержащейся в сосудах легких, площадь поперечного сечения которых составляет $< 5 \text{ мм}^2$, и увеличение объема крови в сосудах легких площадью поперечного сечения $5-10$ и $> 10 \text{ мм}^2$ по сравнению с данными, полученными у здоровых добровольцев; при этом сделан вывод о нарушении легочной гемодинамики, обусловленном SARS-CoV-2.

Таким образом, ведущим механизмом снижения DL_{CO} в постковидный период оказывается нарушение микроциркуляции в малом круге кровообращения, предиктором которого, по мнению *Y.M.Zhao et al.* [20], является высокий уровень D-димера в острый период заболевания.

Также стоит обратить внимание на снижение ООЛ. По мнению *М.Ю.Камековой и соавт.* [21], снижение ООЛ при сохранении ЖЕЛ и ОЕЛ в пределах нормальных значений является «неклассическим» рестриктивным паттерном вентиляционных нарушений и обусловлено увеличением эластической отдачи легких. Следовательно, при наблюдении за пациентами в постковидном периоде целесообразно также оценивать динамику ООЛ и в случае его снижения включать в программу медицинской реабилитации процедуры, направленные на улучшение эластических свойств легочной ткани.

У некоторых пациентов, перенесших НКИ в тяжелой форме, при динамическом наблюдении выявлялись или стали более выраженными патологические отклонения таких показателей ИОС, как $R5-R20$, который является признаком дисфункции мелких ДП [22], и A_x , который характеризует ригидность периферических отделов легких [23], несмотря на по-

ложительную динамику показателей традиционных легочных функциональных исследований, в некоторых случаях — даже при их нормализации.

Кроме того, в работе *Е.В. Крюкова и соавт.* [24] при исследовании неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании также сделан вывод о том, что в патологический процесс в легких после перенесенного COVID-19 вовлекаются, наряду с интерстицием, дистальные отделы ДП.

Полученные данные согласуются с выводами, сделанными *S.A. Guler et al.* [25]. При обследовании через 4 мес. пациентов ($n = 113$) после перенесенной НКИ сделано заключение, что выявленные функциональные и рентгенологические отклонения, возможно, обусловлены патологическими изменениями мелких ДП и ткани легких.

Таким образом, при составлении индивидуальных программ медицинской реабилитации таких пациентов следует учитывать, что влиянию SARS-CoV-2 подвержены легочный интерстиций и микроциркуляторное русло малого круга кровообращения, а в случае тяжелого течения COVID-19 выявляется дисфункция мелких ДП.

Заключение

У пациентов, перенесших COVID-19, через 4 мес. после выписки из медицинского стационара отмечается значительное улучшение вентиляционной функции и DL_{CO} . С целью диагностики выраженности сохраняющихся нарушений и своевременной их коррекции целесообразно проводить функциональные исследования системы дыхания после перенесенной НКИ.

Литература

- Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694.
- Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
- Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27 (4): 328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
- Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. 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): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
- Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105. DOI: 10.1183/1025448x.00031005.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- Российское респираторное общество. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. от 19.05.2020. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/erj/6/Suppl_16/5.full.pdf
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12.
- Крюков Е.В., Савушкина О.И., Малашенко М.М. и др. Влияние комплексной медицинской реабилитации на функциональные показатели системы дыхания и качество жизни у больных, перенесших COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020; (78): 84–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91.
- Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
- Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A. et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (5): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.202004.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Lins M., Vandevenne J., Thillai M. et al. Assessment of small pulmonary blood vessels in COVID-19 patients using HRCT. *Acad. Radiol.* 2020; 27 (10): 1449–1455. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.019.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
- Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений. *Пульмонология.* 2015; 25 (3): 363–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-363-367.
- Galant S.P., Komarow H.D., Shin H.W. et al. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118 (6): 664–671. DOI: 10.1016/j.anai.2017.04.009.
- Lipworth B.J., Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir. Med.* 2018; 139: 106–109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
- Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19. *Пульмонология.* 2021; 31 (1): 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36.
- Guler S.A., Ebner L., Aubru-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.

Поступила: 18.07.21
Принята к печати: 08.09.21

References

- Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694.
- Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
- Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27 (4): 328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
- Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
- Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. 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): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
- Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105. DOI: 10.1183/1025448x.00031005.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- Russian Respiratory Society. [Recommendations of the Russian Respiratory Society for functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1. May 19, 2020]. Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf (in Russian).
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/erj/6/Suppl_16/5.full.pdf
- Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Meditinskii al'favit.* 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12 (in Russian).
- Kryukov E.V., Savushkina O.I., Malashenko M.M. et al. [Influence of complex medical rehabilitation on pulmonary function and quality of life in patients after COVID-19]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2020; (78): 84–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91 (in Russian).
- Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
- Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A. et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (5): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.202004.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Lins M., Vandevenne J., Thillai M. et al. Assessment of small pulmonary blood vessels in COVID-19 patients using HRCT. *Acad. Radiol.* 2020; 27 (10): 1449–1455. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.019.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
- Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I. [Unresolved issues of diagnosis of restrictive ventilation disorders]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (3): 363–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-363-367 (in Russian).
- Galant S.P., Komarov H.D., Shin H.W. et al. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118 (6): 664–671. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.04.009.
- Lipworth B.J., Jabbar S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir. Med.* 2018; 139: 106–109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
- Kryukov E.V., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.Ts. [Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36 (in Russian).
- Guler S.A., Ebner L., Aubru-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.

Received: July 18, 2021

Accepted for publication: September 08, 2021

Информация об авторах / Author Information

Савушкина Ольга Игоревна – к. б. н., заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 263-28-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN-код: 2988-8700; Author ID: 964904; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

Olga I. Savushkina, Candidate of Biology, Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute", Federal Medical and Biological Agency; tel.: (499) 263-28-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN-code: 2988-8700; Author ID: 964904; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 395-63-93 e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniak, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute", Federal Medical and Biological Agency; tel.: (495) 395-63-93 e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-code: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Крюков Евгений Владимирович – д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, начальник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (812) 667-71-18; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN-код: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Evgeniy V. Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “The S.M.Kirov Military Medical Academy”, Ministry of Defense, Russian Federation; tel.: (812) 667-71-18; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN-code: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Асеева Наталия Александровна — врач отделения исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-38-61; e-mail: ulaly@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-8132>)
Nataliya A. Aseeva, Physician, Department of Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital

named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-38-61; e-mail: ulaly@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-8132>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д.м.н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-29-00; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaytsev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-29-00; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-code: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Участие авторов

Савушкина О.И. — разработка дизайна исследования, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста

Черняк А.В. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста

Крюков Е.В. — концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Асеева Н.А. — набор клинического материала

Зайцев А.А. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Savushkina O.I. — development of the research design, collection of the clinical material, analysis and interpretation of the results, writing and editing of text

Cherniak A.V. — research design development, statistical analysis, analysis and interpretation of the results, text editing

Kryukov E.V. — the concept of the article, editing of the text, approval of the final version of the text of the manuscript

Aseeva N.A. — collection of the clinical material

Zaytsev A.A. — text editing

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, are responsible for the integrity of all parts of the article.

Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19

В.П.Золотницкая , О.Н.Титова, Н.А.Кузубова, О.В.Амосова, А.А.Сперанская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Наиболее уязвимой тканью при воздействии вируса SARS-CoV-2 является эндотелий. Системная дисфункция эндотелия, развитие эндотелита обуславливает основные проявления заболевания и системное нарушение микроциркуляции в различных органах. Наиболее ярко клиническая картина проявляется при поражении микроциркуляторного звена легких, являясь мотивацией для выполнения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких с целью выявления нарушений микроциркуляции. **Целью** работы явилась оценка изменений в микроциркуляторном русле легких у пациентов без заболеваний органов дыхания в анамнезе, перенесших COVID-19, на разных сроках от начала заболевания. **Материалы и методы.** Проанализированы данные ОФЭКТ, выполненные у пациентов ($n = 136$) с доказанной перенесенной с мая 2020 по июнь 2021 г. коронавирусной инфекцией разной степени тяжести. **Результаты.** У всех обследованных выявлены изменения микроциркуляции в легких в постковидном периоде (ПКП). Степень выраженности нарушений микроциркуляции имела достоверную зависимость ($r_s = 0,76$; $p = 0,01$) от степени поражения легочной паренхимы и среднюю корреляционную зависимость ($r_s = 0,48$; $p = 0,05$) от сроков ПКП и степени остаточных изменений по данным компьютерной томографии (КТ) ($r_s = 0,49$; $p = 0,01$). На всех этапах ПКП у пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами наблюдались изменения в микроциркуляторном звене легких, что может свидетельствовать о развитии васкулита. Несмотря на положительный регресс изменений, к 3–6-му месяцу ПКП по данным КТ у 30–36 % пациентов развивается фиброз легких. Подобные изменения выявлены у 19,1 % обследованных. **Заключение.** У всех обследованных в ПКП, независимо от степени тяжести по данным КТ, выявляются нарушения микроциркуляции. Прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах легких, появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением радиофармпрепарата, длительное время сохраняющиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов, снижение диффузионной способности легких и альвеолярного объема могут свидетельствовать о формировании фиброзных изменений с последующим исходом в вирус-ассоциированное интерстициальное заболевание легких.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2, дисфункция эндотелия, микроциркуляция, однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Добровольное информированное согласие. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и назначению лечащего врача, больными или их законными представителями подписывалось информированное согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Амосова О.В., Сперанская А.А. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 588–597. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597

Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19

Valentina P. Zolotnitskaya , Olga N. Titova, Nataliya A. Kuzubova, Olga V. Amosova, Aleksandra A. Speranskaya

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Abstract

The endothelium is a tissue most vulnerable to the SARS-CoV-2 virus. Systemic endothelial dysfunction leads to the development of endothelitis which causes the main manifestations of the disease and systemic disturbance of microcirculation in various organs. Pulmonary microcirculatory damage, the most striking clinical manifestation, was the reason to perform SPECT to detect microcirculation disorders. **Aim.** To assess microcirculatory changes in the lungs of patients who had no previous respiratory diseases and had a COVID-19 infection at different times from the onset of the disease. **Methods.** SPECT data were analyzed in 136 patients who had a proven coronavirus infection of varying severity from May 2020 to June 2021. **Results.** All patients showed changes in microcirculation in the lungs in the post-COVID period. The severity of microcirculation disorders had a significant correlation ($r_s = 0.76$; $p = 0.01$) with the degree of damage to the pulmonary parenchyma and an average correlation ($r_s = 0.48$; $p = 0.05$) with the timing of the post-COVID period and the degree of residual lesions on CT ($r_s = 0.49$; $p = 0.01$). The examined patients with persistent clinical complaints had pulmonary microcirculatory lesions, which may indicate the development of vasculitis, at all stages of the post-COVID period. Despite regression of the lesions confirmed by CT in 3 to 6 months after the acute COVID-19 infection, specialists from Russian and other countries report that 30–36% of patients develop pulmonary fibrosis. Similar changes were identified in 19.1% of the examined patients in our study. **Conclusion.** Microcirculation disorders are detected in all patients in the post-COVID period, irrespective of the severity according to CT. Progressive decrease in microcirculation in the lower parts of the lungs, local zones of hypoperfusion with the critically low accumulation of radiopharmaceuticals, persistent areas of compaction of the lung tissue (so-called “ground glass”), reticular changes, and the development of traction bronchiectasis, a decrease in the diffusion capacity of the lungs and alveolar volume may indicate fibrotic lesions with subsequent development of virus-associated interstitial lung disease.

Key words: SARS-CoV-2 virus, endothelial dysfunction, microcirculation, single-photon emission computed tomography of the lungs.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no funding.

Voluntary informed consent. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association. Radiation diagnostic methods were used strictly according to the indications and prescription of the attending physician; the patients or their legal representatives signed an informed consent/to participate in the study.

For citation: Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Amosova O.V., Speranskaya A.A. Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 588–597 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597

Развитие заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, во многом объясняется «входными воротами» этого вируса и последствиями его внедрения в клетки органов и тканей. Основным рецептором для проникновения вируса в клетку является ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2). Белок клеточной мембраны АПФ-2 представлен в клетках большинства органов — альвеолярного эпителия, особенно на альвеолоцитах 2-го типа, эпителия слизистой оболочки носа, ротовой полости, носоглотки, кардиомиоцитах, экспрессируется в бронхах (клетки Клара), эпителия желудка, тонкой кишки, эпидермиса (базальный слой), эпителия почек и даже на клетках некоторых структур мозга [1–5]. Это в значительной степени объясняет проявления COVID-19, связанные с дисфункцией этих органов и тканей. АПФ-2 — не единственный белок клеточной мембраны, необходимый для внедрения вируса. Возможно участие других рецепторов (белков) клеточной мембраны. Так, в работе *M. Hoffmann et al.* [6] показано, что сериновая протеаза TMPRSS2, представленная на мембране клетки, выступает в качестве корецептора для вируса. Этот фермент расщепляет спайковый белок SARS-CoV-2, облегчая проникновение в клетку и активацию вируса. В литературе обсуждаются и другие клеточные рецепторы для SARS-CoV-2. Способностью соединиться со спайковым белком вируса обладает внеклеточная матриксная металлопротеиназа CD147, также известная как базигин [6]. Кроме того, в качестве возможного рецептора для вируса SARS-CoV-2 рассматривается дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4, CD26), поскольку этот белок является «входными воротами» для некоторых других коронавирусов [7].

Эндотелий — одна из основных зон, в наибольшей степени страдающая от действия вируса SARS-CoV-2, приводящего к повреждению, дисфункции, а также периваскулярному воспалению, которое еще в большей степени усиливает повреждение эндотелия сосудов [8–10]. Появление васкулита опосредует формирование нескольких патологических направлений — синтез нейтрофилов и повреждение эндотелия их ферментами и активными формами кислорода; цитокины (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины (IL)-1 β , -6–10), колониестимулирующий фактор гранулоцитов, моноцитарный хемотаксический протеин-1 активируют и повреждают эндотелиоциты. На развитие дисфункции и повышение проницаемости эндотелия оказывают влияние активация гиалуронидаз, нарушающих структуру гликокаликса, и активация ангиогенеза [11–13]. Дисфункция эндотелия, а также периваскулярное воспаление сопровождается развитием васкулита, повышением проницаемости стенки сосуда, изменением сосудисто-

тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что приводит к развитию тромбозов *in situ* [14, 15].

В настоящее время компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки отводится решающая роль в диагностике поражения легких, вызванных вирусом SARS-CoV-2, т. к. по ее данным выявляются характерные особенности лучевой семиотики заболевания, оцениваются рентгеноморфологические изменения легочной паренхимы в ходе лечения и отдаленные проявления заболевания [16–19]. Изменения микроциркуляции оцениваются рентгенологическими методами опосредованно как в острую фазу болезни, так и при выявлении отдаленных проявлений. Оптимальным для оценки изменений микроциркуляции в легких пациентов с COVID-19 является выполнение однофотонной эмиссионной томографии легких (ОФЭКТ). В условиях инфекционного стационара и с учетом тяжести состояния пациентов эти исследования не проводятся в острую фазу болезни. Однако у больных, перенесших COVID-19, можно оценить отдаленные результаты влияния вируса на состояние сосудистой системы легких в разные сроки постковидного периода (ПКП), что представляется актуальным, т. к. может оказать влияние на последующую лечебную тактику и прогноз исхода заболевания.

Целью работы явилась оценка изменений в микроциркуляторном русле легких пациентов без заболеваний органов дыхания в анамнезе, перенесших COVID-19, на разных сроках от начала заболевания.

Материал и методы

Проанализированы данные ОФЭКТ пациентов ($n = 136$: 66 мужчин, 70 женщин; средний возраст — 56,8 \pm 17,4 года), направленных на обследование для оценки изменений кровообращения в легких после перенесенной доказанной новой коронавирусной инфекции (НКИ) с мая 2020 по июнь 2021 гг. Амбулаторно поступили 59 пациентов, из стационара — 77. **Критерием включения** в исследование явилось наличие заболевания COVID-19, **критерием исключения** — наличие сопутствующих заболеваний дыхательных путей (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальная патология, новообразования). Дополнительным критерием включения являлось наличие одышки, не связанной с другими заболеваниями, которая сохранялась > 6 мес. после «выздоровления». По результатам мультиспиральной КТ (МСКТ) пациенты были разделены на 4 группы согласно точной шкале оценки объема поражения легочной паренхимы — I ($n = 28$), II ($n = 40$), III ($n = 42$) и IV ($n = 26$) степени. По срокам ПКП пациенты поступали на обследование через 1, 2, 3, 6, 9 и 11 мес.

после «выздоровления». Через 1–9 мес. на обследование поступили 93,4 % пациентов.

Результаты ОФЭКТ сопоставлялись с данными КТ легких. Основной задачей радиологического исследования легких являлась оценка степени изменений микроциркуляции в легких на фоне перенесенной НКИ.

Радиологическое исследование (ОФЭКТ) проводилось на двухдетекторной гамма-камере *Philips Forte 2005 (Philips, США)*. Пациенту в положении сидя внутривенно вводился радиофармацевтический препарат (РФП) в дозе 1–1,5 мБк на 1 кг массы тела. Обследование проводилось в положении лежа, с набором 500 000 импульсов на каждую проекцию, время обследования – 10–11 мин по программе *Lung Spect*, в положении детекторов 180°, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 с на 1 угол, матрица 128 × 128 пикселей. Двухдетекторное сканирование позволяло получить полипозиционную 3-плоскостную реконструкцию. Обработка исследования проводилась с использованием программы обработки *Autospect*, высокочастотный фильтр *Furye*, трансформации *Hanning Analytic*, коэффициент отсечения – 0,8–0,9 см⁻¹ или *Batterword*, коэффициент отсечения – 0,5 см⁻¹. Для автоматической обработки информации скинтиграфического исследования использовалась компьютерная программа «Анализатор изображений перфузионной скинтиграфии легких (*Lung Scint Analyser*)»*, позволяющая получать информацию по обширности, точной локализации нарушений и количественной оценке изменений (степень изменения кровотока, %_{долж.}). Расчет показателей накопления РФП проводился в 50 участках каждого легкого. При анализе результатов компьютерной обработки учитывалась интенсивность накопления γ -квантов РФП на скинтиграмме, при удалении от нормы снижение отмечалось синим

цветом, а повышение – красным (табл. 1–3). Границы нормы приняты в пределах 0,85–1,15. Показатель 0,3–0,7 рассматривался в качестве гипоперфузии, $\geq 1,3$ – гиперперфузии. Значения $< 0,3$ принимались как дефект накопления.

Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и назначению лечащего врача; больными или их законными представителями подписывалось информированное согласие на проведение исследования.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы *Statistica 10*. Характеристики обследованных групп проанализированы методами описательной статистики и представлены как среднее арифметическое выборки (M), m – ошибка среднего. Анализ взаимосвязей между показателями проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), при $r_s > 0,7$ связь оценивалась как сильная, при $r_s 0,3–0,7$ – средней силы и как слабая – при $r_s < 0,3$.

Результаты

Пациенты, перенесшие инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 в легкой форме ($n = 28$), поступали на обследование в разные сроки ПКП с жалобами на непродуктивный кашель, слабость и одышку при физической нагрузке, при этом структурных нарушений в паренхиме легких по данным МСКТ не выявлялось. В период болезни антикоагулянтную терапию пациенты не получали. В раннем ПКП (1 мес. после «выздоровления») у пациентов с легким течением заболевания ($n = 8$) показатели микроциркуляции составляли пределы нормы ($95,1 \pm 1,3$ %). Аналогичные показатели микроциркуляции выявлялись у па-

Таблица 1
Компьютерный расчет изменений микроциркуляции по программе Lung Scint Analyser
Table 1
Computer calculation of changes in microcirculation using the Lung Spect program Analyser

	Правое легкое						Левое легкое					
	0,634	0,625	0,606	0,883	1,084		1,124	0,931	0,549	0,579	0,710	
	0,761	0,495	0,634	0,810	0,963		1,157	0,826	0,526	0,400	0,526	
	0,486	0,522	0,638	0,722	0,775		1,089	0,808	0,568	0,376	0,411	
	0,475	0,600	0,644	0,634	0,537		0,743	0,788	0,667	0,532	0,388	
	0,585	0,703	0,690	0,633	0,485		0,592	0,894	0,841	0,737	0,483	
	0,624	0,713	0,795	0,672	0,524		0,546	1,161	1,022	0,937	0,662	
	0,746	0,745	0,805	0,569	0,531		0,508	0,922	1,121	1,147	0,922	
	0,958	0,957	1,036	0,593	0,618		0,530	0,578	0,912	1,236	1,080	
	1,277	1,152	1,230	0,863	0,917		0,485	0,536	0,732	1,026	0,913	
	1,393	1,067	1,176	1,052	1,208		0,595	0,749	0,915	0,954	0,879	
Среднее	0,794	0,768	0,825	0,753	0,764	0,808	0,737	0,819	0,785	0,792	0,698	0,766
Максимальное	1,393	1,152	1,230	1,052	1,208	1,393	1,157	1,161	1,121	1,236	1,080	1,236
Минимальное	0,475	0,495	0,606	0,569	0,485	0,475	0,485	0,536	0,526	0,376	0,388	0,376

* Золотницкая В.П., Тишков А.В., Амосов В.И. Способ количественного определения накопления радиофармпрепарата при радионуклидном исследовании перфузии легких. Патент 2629044 РФ. Опубл. 24.08.17, Бюл. 24. Доступно на: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=316&DocNumber=2629044&TypeFile=html

Таблица 2
Компьютерная обработка результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких через 2 мес. после «выздоровления»

Table 2

Computer processing of the results of single-photon emission computed tomography of the lungs, 2 months after “recovery”

	Правое легкое						Левое легкое					
	0,790	0,839	1,183	0,737	0,701		1,072	1,071	0,927	0,623	0,674	
	0,832	1,274	1,281	0,995	0,704		0,998	1,194	1,074	0,870	0,746	
	0,953	1,227	1,227	1,216	1,132		0,958	1,214	1,204	1,006	0,834	
	1,314	1,272	1,220	1,152	1,203		0,857	1,042	1,257	1,159	0,741	
	1,216	1,325	1,274	1,161	1,066		0,815	0,755	1,168	1,272	0,789	
	1,341	1,456	1,250	1,153	1,029		0,915	0,654	0,851	1,189	0,900	
	1,315	1,155	0,955	1,082	0,896		0,921	0,741	0,556	0,792	0,869	
	0,931	0,606	0,484	0,608	0,683		0,906	0,836	0,619	0,541	0,715	
	0,569	0,402	0,353	0,395	0,573		0,903	0,933	0,714	0,437	0,501	
	0,637	0,581	0,548	0,524	0,717		1,163	1,089	0,804	0,473	0,377	
Среднее	0,990	1,014	0,977	0,902	0,870	0,9512	0,951	0,953	0,917	0,836	0,715	0,8748
Максимальное	1,341	1,456	1,281	1,216	1,203	1,4562	1,163	1,214	1,257	1,272	0,900	1,2720
Минимальное	0,569	0,402	0,353	0,395	0,573	0,3532	0,815	0,654	0,556	0,437	0,377	0,3779

Таблица 3
Компьютерная обработка результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких через 3 мес. после «выздоровления»

Table 3

Computer processing of the results of single-photon emission computed tomography of the lungs, 3 months after “recovery”

	Правое легкое						Левое легкое					
	0,557	0,428	0,815	0,745	0,926		1,126	1,242	0,882	0,381	0,593	
	0,582	0,453	0,771	0,757	0,553		1,127	1,294	0,853	0,608	0,786	
	0,806	0,940	0,938	1,016	0,836		1,117	1,167	1,240	0,996	0,824	
	0,985	0,960	0,958	1,061	0,937		0,795	1,069	1,186	1,062	0,733	
	0,932	1,036	1,110	1,058	0,822		0,644	0,672	1,062	1,078	0,782	
	1,143	1,226	1,188	0,994	0,635		0,568	0,400	0,681	0,980	0,808	
	1,311	1,250	1,191	0,901	0,513		0,504	0,300	0,341	0,683	0,849	
	0,812	0,876	0,814	0,651	0,438		0,526	0,317	0,307	0,507	0,805	
	0,657	0,607	0,459	0,410	0,408		0,623	0,448	0,402	0,508	0,880	
	0,432	0,518	0,307	0,541	0,682		1,078	0,814	0,563	0,603	0,501	
Среднее	0,822	0,829	0,855	0,813	0,675	0,7994	0,811	0,772	0,752	0,741	0,756	0,7669
Максимальное	1,311	1,250	1,191	1,061	0,937	1,3118	1,127	1,294	1,240	1,078	0,880	1,2948
Минимальное	0,432	0,428	0,307	0,410	0,408	0,3076	0,504	0,300	0,307	0,381	0,501	0,3006

циентов ($n = 7$), обследованных через 2–3 мес. после «выздоровления» ($94,3 \pm 2,4\%$). В раннем ПКП при выполнении ОФЭКТ у большинства пациентов при легком течении COVID-19 отмечено максимальное количество зон гиперперфузии (коэффициент накопления $> 1,5$), располагающихся в легочной ткани без изменений по данным КТ ($r_s = 0,97$; $p < 0,001$), что может быть объяснено развитием внутрилегочного шунтирования. При увеличении сроков ПКП у обследованных пациентов клинические проявления перенесенного заболевания уменьшались, по данным КТ-исследования полностью исчезали изменения в паренхиме легких. При проведении радиологическо-

го исследования в зонах гиперперфузии качественно отличался процент накопления РФП ($132,2 \pm 11,3\%$), что приближается к показателям нормы, к 3-му месяцу у наблюдаемых достоверно снижалось и количество зон гиперперфузии (рис. 1). При обследовании пациентов ($n = 5$) через 6 мес. общие показатели микроциркуляции и количество зон гиперперфузии достоверно не отличались от показателей раннего ПКП, при этом уровень накопления РФП повышался ($156,4 \pm 10,7\%$), и увеличивалось количество зон гиперперфузии (коэффициент $< 0,7$). У пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами, без изменений в паренхиме легких по данным КТ, через 9 ($n = 4$) и 11 ($n = 4$) мес.

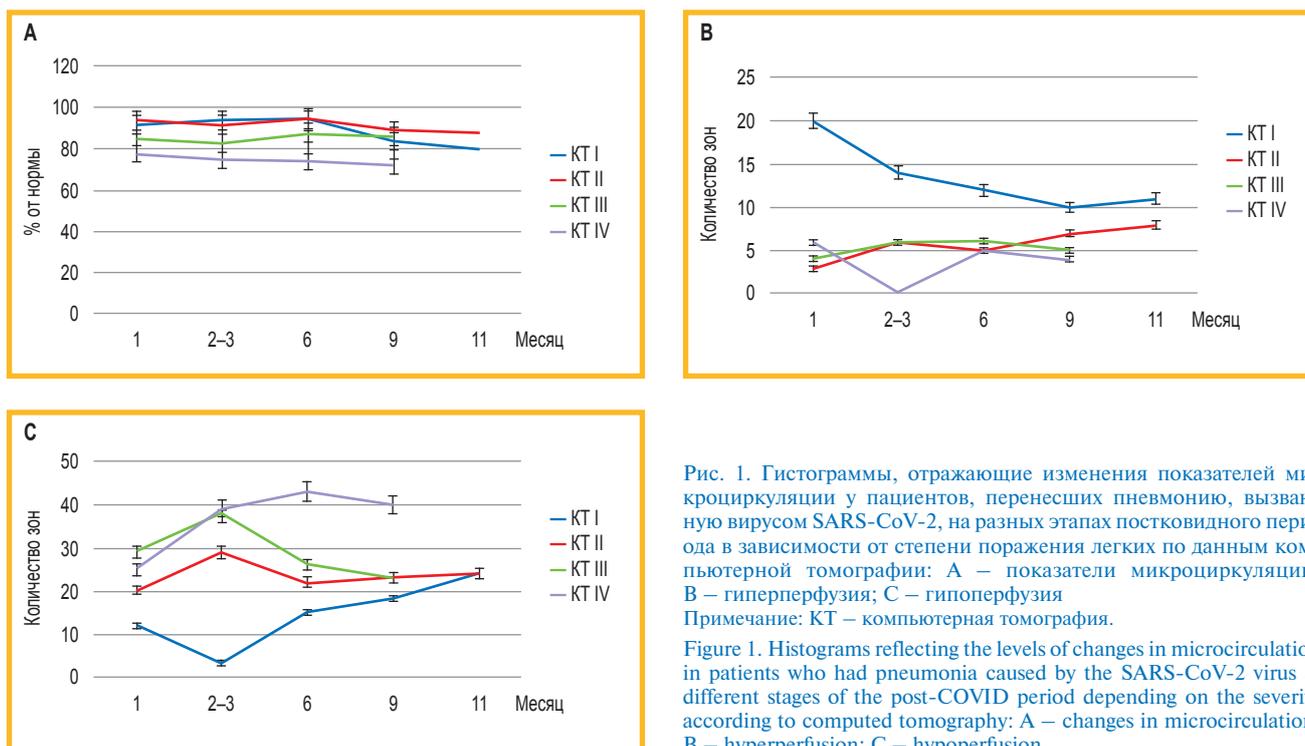


Рис. 1. Гистограммы, отражающие изменения показателей микроциркуляции у пациентов, перенесших пневмонию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, на разных этапах постковидного периода в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии: А – показатели микроциркуляции; В – гиперперфузия; С – гипоперфузия. Примечание: КТ – компьютерная томография.

Figure 1. Histograms reflecting the levels of changes in microcirculation in patients who had pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus at different stages of the post-COVID period depending on the severity according to computed tomography: A – changes in microcirculation; B – hyperperfusion; C – hypoperfusion.

отмечено снижение микроциркуляции до $85,7 \pm 2,4$ и $81,4 \pm 2,1$ % соответственно. Снижение общего кровотока происходило на фоне снижения количества участков гиперперфузии, и наоборот, увеличения количества зон гипоперфузии (см. рис. 1В, С). В связи с незначительным числом пациентов, обследованных через 9–11 мес. после «выздоровления», уверенно свидетельствовать о прогрессирующих изменениях микроциркуляторного звена преждевременно. На данный период можно лишь отметить общую тенденцию к снижению микроциркуляции с сохраняющимися клиническими проявлениями.

У лиц, перенесших в легкой форме инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, выявлялись изменения микроциркуляции, характерные для проявлений васкулита, т. е. участки сниженной перфузии, однако нарушений кровотока, свидетельствующих о тром-

боэмболии легочной артерии (треугольной формы дефектов перфузии), не отмечено.

На рис. 2 представлено наблюдение пациента Е. 44 лет. Пациент переболел COVID-19 в легкой форме в мае 2020 г. (I степень по данным КТ, поражение – 11 % в правом легком; 8 % – в левом). Антикоагулянтную терапию не получал. В настоящий момент (через 11 мес. после «выздоровления») отмечают одышка при незначительной физической нагрузке, повышенная утомляемость. По данным КТ изменений в паренхиме легких не выявляется (см. рис. 2А, В); по данным ОФЭКТ (см. рис. 2В) определяется диффузное снижение микроциркуляции на протяжении легочных полей, подтвержденное компьютерным расчетом изменений перфузии в 50 участках правого и левого легких по передней проекции. Средний показатель микроциркуляции составил $77\%_{\text{долж.}}$

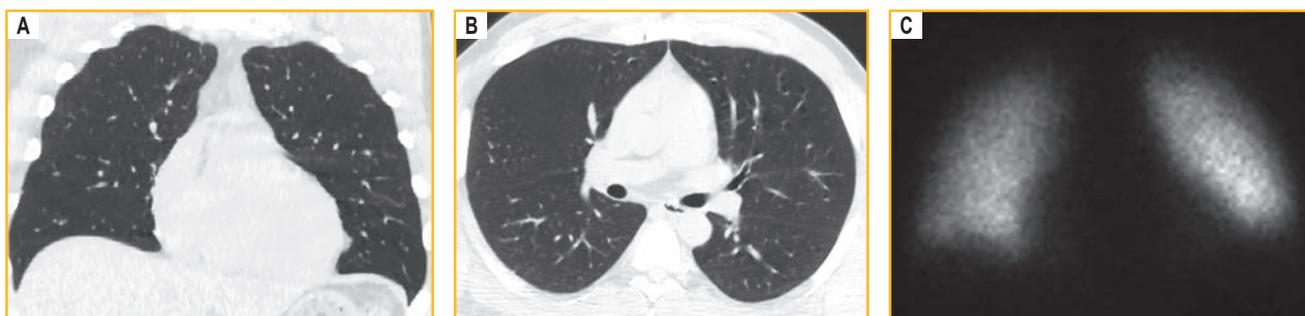


Рис. 2. Изменения, выявленные у пациента Е. 44 лет с легким течением COVID-19 через 11 мес. от начала заболевания: А, В – компьютерная томограмма органов грудной клетки. Изменений в легочной паренхиме не выявлено; С – данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких. Выявляется диффузно-неравномерное снижение перфузии на протяжении легочных полей с максимальными изменениями кровотока в проекции верхних долей легких

Figure 2. Changes detected in a patient with a mild course of COVID-19 after 11 months from the onset of the disease: A, B, chest CT scan. No changes in the pulmonary parenchyma were found; C, data of single-photon emission computed tomography of the lungs. There is an uneven diffuse decrease in perfusion throughout the pulmonary fields with maximum changes in blood flow in the projection of the upper lobes of the lungs

определяются множественные участки гипоперфузии (отмечено синим цветом в табл. 1) с минимальным накоплением РФП в правом легком – 45 % от нормы, в левом легком – 56 %, локальных зон гиперперфузии не выявляется), т. е. наблюдается стабильная картина изменений микроциркуляции в легких.

У пациентов, перенесших COVID-19, с поражением легких II степени распространенности по данным КТ, при выполнении ОФЭКТ легких на всех этапах ПКП через 1 ($n = 8$), 2–3 ($n = 11$), 6 ($n = 8$), 9 ($n = 7$) и 11 ($n = 5$) мес. после «выздоровления» не отмечено достоверной разницы ($p > 0,05$) в снижении показателей общего кровотока в сравнении с лицами, у которых COVID-19 протекал легко (см. рис. 1А), однако установлена достоверная разница ($p < 0,05$) в количестве зон гипер- и гипоперфузии и их увеличение к 3-му месяцу ПКП (см. рис. 1В, С). К 6-му месяцу накопления зон гиперперфузии (с коэффициентом накопления $> 1,5$), располагающихся в участках неизменной легочной ткани, т. е. в хорошо вентилируемых участках легких, оставалось на том же уровне, а количество зон гипоперфузии (с коэффициентом накопления $< 0,7$) у обследованных пациентов достоверно ($p < 0,05$) снижалось, эти показатели сохранялись до 11 мес.

У перенесших COVID-19 с поражением легких III степени ($n = 16$) на ранних этапах ПКП (≤ 3 мес.) сохранялось достоверное снижение ($p < 0,05$) микроциркуляции в легких, а к 6-му месяцу ПКП ($n = 15$) отмечалась тенденция к увеличению общего кровотока, коррелирующая ($r_s = 0,66$; $p = 0,01$) с увеличением количества участков с накоплением РФП с нормальными значениями (коэффициент $-0,85-1,15$) и выше (максимальное накопление – $146,1 \pm 18,3$ %) (см. рис. 1В) и снижением количества зон гипоперфузии ($r_s = 0,57$; $p < 0,05$) (см. рис. 1С). Эта тенденция сохранялась у пациентов ($n = 11$) и через 9 мес. после «выздоровления».

При крайне тяжелом течении заболевания (IV степень распространенности по данным КТ) ($n = 26$) на всех этапах ПКП, начиная с 1-го месяца «выздоровления», наблюдалось общее снижение микроциркуляции (< 80 %_{долж.}). Если у пациентов через 1 мес. после «выздоровления» отмечались зоны гипер- и гипоперфузии, количественно достоверно не отличающиеся ($p > 0,05$) от таковых при II и III степени поражения по данным КТ, то к 3-му месяцу выявлялось достоверное ($p < 0,05$) увеличение зон гипоперфузии, качественно отличающихся от таковых при более легком течении заболевания, т. е. коэффициент накопления РФП достигал значений $< 0,5$. Эта тенденция сохранялась и через 6 и 9 мес. ПКП (см. рис. 1С), более того, увеличивалось количество участков легких с коэффициентом накопления $\leq 0,3$, что расценивалось как дефекты накопления РФП. Количество зон гиперперфузии к 3-му месяцу ПКП также достоверно ($p < 0,05$) снижалось. К 6-му месяцу отмечалось их увеличение, однако накопление в них РФП существенно отличалось, локальных зон накопления РФП с коэффициентом $\geq 1,5$ не выявлено.

Таким образом, отмечена достоверная зависимость степени выраженности нарушений микроцир-

куляции ($r_s = 0,76$; $p = 0,01$) от степени поражения легочной паренхимы и средней корреляционной зависимости ($r_s = 0,48$; $p = 0,05$) – от сроков ПКП и степени остаточных изменений по данным КТ ($r_s = 0,49$; $p = 0,01$). К 6-му месяцу ПКП наблюдалась некая граница, когда, по-видимому, начинали происходить необратимые изменения в сосудистом русле легких. Если у пациентов с распространенностью заболевания II степени по данным КТ микроциркуляция начинала восстанавливаться, то при поражении III степени восстановление микроциркуляции происходило медленнее, количество зон гиперперфузии снижалось, а в единичных зонах гипоперфузии снижалось также накопление РФП (коэффициент $< 0,4-0,3$), что может свидетельствовать о формировании локальных зон пневмосклероза, при котором требуется дальнейшее наблюдение. При распространенности заболевания IV степени по данным КТ выявлено не только малое количество зон гиперперфузии, но и достоверно ($p < 0,05$) большее количество участков с критически сниженным кровотоком, причем их число увеличивалось в период от 3 до 9 мес. ПКП.

Особую настороженность вызывали пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, у которых максимальные изменения выявлены в нижних долях легких. При обследовании пациентов ($n = 26$) в динамике через 2, 3 и 6 мес. после «выздоровления» отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение микроциркуляции. У этих же пациентов выявлено повышение уровня фибриногена, что коррелировало в высокой степени ($r_s = 0,76$; $p = 0,01$) со снижением микроциркуляции в легких. При первичном обращении (2 мес. после «выздоровления») показатели микроциркуляции в нижних отделах легких составляли < 60 %. Более того, при контрольном обследовании (через 3 и 6 мес.) они продолжали снижаться до $44,3 \pm 3,2$ % за счет увеличения зон с крайне низким накоплением РФП (коэффициент $\leq 0,4$). При анализе комплексного исследования функции внешнего дыхания отмечено снижение диффузионной способности легких и уменьшение альвеолярного объема.

Клиническое наблюдение

Пациент Ш. 57 лет. Перенес COVID-19 в тяжелой форме (III степень распространенности по данным КТ) (рис. 3А). Большой поступил на лучевое обследование через 2 мес. после «выздоровления» (см. рис. 3А, В, табл. 2) с жалобами на одышку смешанного характера, общую слабость, сухой надсадный кашель, потливость. Показатель фибриногена – $4,6$ мг / л, уровень D-димера – 490 нг / мл. По данным ОФЭКТ легких выявлены нарушения микроциркуляции с преимущественным расположением в нижних долях легких. Через 3 мес. после «выздоровления» пациент поступил на повторное радиологическое обследование с сохраняющимися жалобами на одышку и слабость; показатель D-димера составлял 620 нг / мл. Больной направлен для исключения тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. По данным ОФЭКТ, дефектов микроциркуляции треугольной формы не выявлено, увеличились изменения микроциркуляции (см. рис. 3С), причем наибольший прирост изменений отмечен в нижних отделах легких, что подтверждается количественным расчетом с помощью компьютерной программы *Lung Scint Analyser* (см. табл. 3).

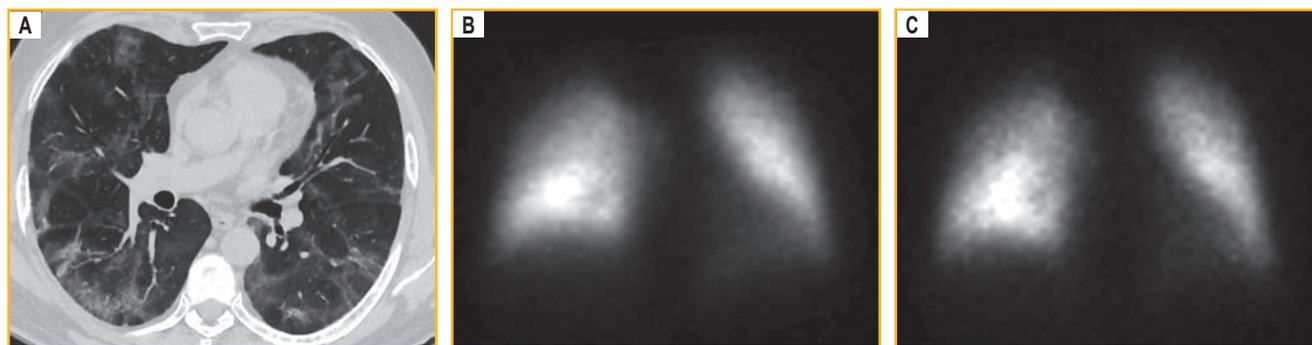


Рис. 3. Данные больного Ш. 57 лет. Болел COVID-19 в тяжелой форме (III степень поражения легких) в декабре 2020 г.: А – данные компьютерной томографии (множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и зоны консолидации); В – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (выполнена через 2 мес. после «выздоровления»). Прямая проекция. Определяется диффузное среднетяжелое снижение выраженности микроциркуляции во всех отделах легких); С – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (выполнена через 3 мес. после «выздоровления»). Прямая проекция. Отрицательная динамика. Увеличение диффузных изменений микроциркуляции, преимущественно в нижних долях легких)

Figure 3. Data of patient Sh. 57 years old. He had severe COVID-19 in December 2020 (III degree of lung damage according to computed tomography): A, computed tomography data (multiple areas of compaction of lung tissue, i.e. “ground glass”, and consolidation zones); B, single-photon emission computed tomography (performed 2 months after the “recovery”. Frontal view. A diffuse moderate decrease in microcirculation in all parts of the lungs is determined); C, single-photon emission computed tomography (performed 3 months after the “recovery”. Frontal view. Aggravation. Increased diffuse changes in microcirculation, mainly in the lower lobes of the lungs)

Снижение микроциркуляции в нижних отделах легких является характерной сцинтиграфической картиной при развитии интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах, появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением РФП, в течение длительного времени сохраняющиеся

участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов (рис. 4), снижение диффузионной способности легких и альвеолярного объема могут свидетельствовать о формировании фиброзных изменений с последующим исходом в вирус-ассоциированное ИЗЛ.

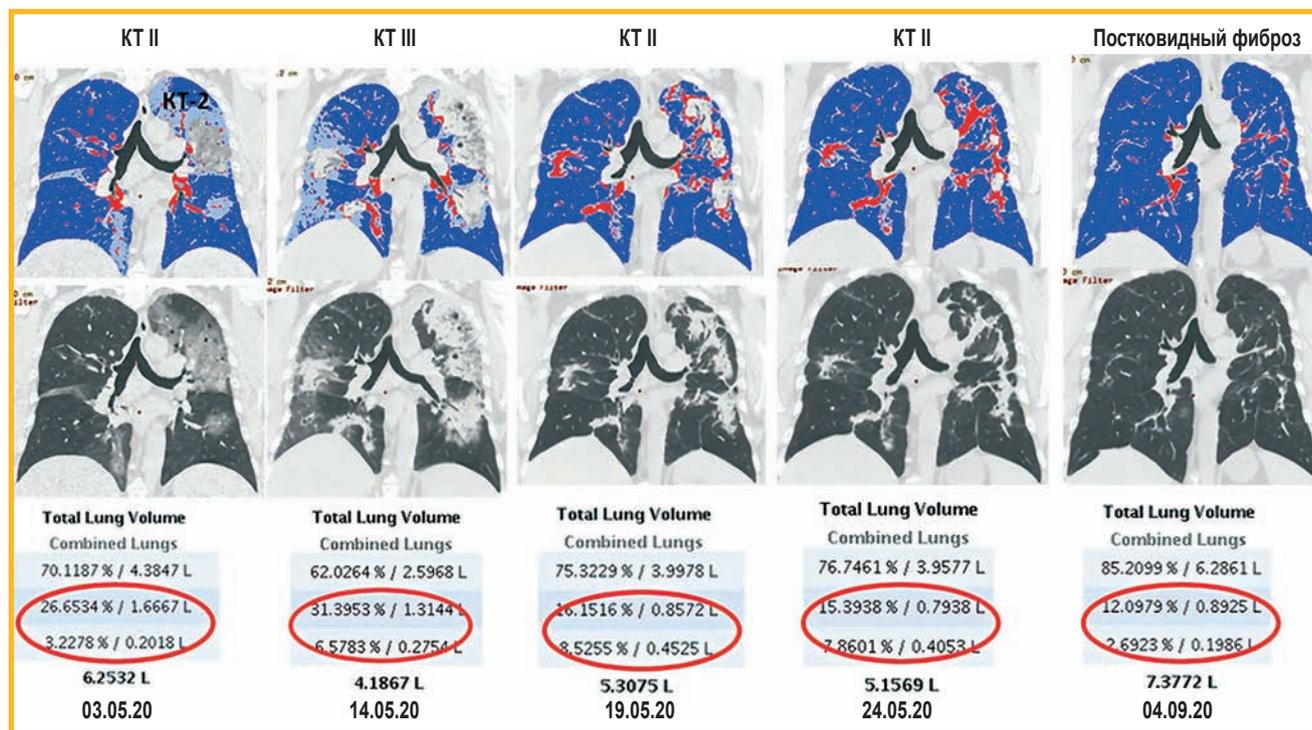


Рис. 4. Этапы формирования фиброзных изменений у пациента с COVID-19-ассоциированным поражением легких: 03.05.20 (II степень распространенности процесса) – 26,6 % поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии; 14.05.20 – нарастание изменений до 40 % (31,6 % – «матовое стекло» и ретикуляция + 6,5 % – консолидация); 19.05.20 и 24.05.20 – постепенный регресс, но с сохранением через 4 мес. от начала заболевания (04.09.20) двусторонних интерстициальных изменений – формирование фиброза (12,9 % сохраненного объема легочной ткани)

Figure 4. Stages of development of fibrotic lesions in a patient with COVID-19 associated lung damage: May 03, 2021 (II degree – 26.6% of lung tissue damage according to computed tomography); May 14, 2021 – an increase of the lesions up to 40% (31.6% – “ground glass” and reticulation + 6.5% – consolidation); May 19, 2021, and May 24, 2021 – gradual regression, but with bilateral interstitial changes after 4 months from the onset of the disease (September 04, 2020) – formation of fibrosis (12.9% of the retained lung tissue volume)

Обсуждение

У всех обследованных пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами на всех этапах ПКП наблюдались изменения в микроциркуляторном звене легких, характерные для проявлений васкулита [20, 21], несмотря на положительный регресс изменений к 3–6-му месяцу ПКП по данным КТ, отмечаемый в работах, проведенных в крупных исследовательских центрах [16–19].

В работах P.F.Sun et al., J.C.Ngai et al., D.S.Hui et al. отмечено, что при COVID-19 легкого и особенно тяжелого течения следует быть внимательными в отношении развития легочного фиброза, который через 3 и 6 мес. после инфицирования выявляется у 36 и 30 % больных соответственно [22–24]. Характерные лучевые признаки развития легочного фиброза – снижение микроциркуляции в нижних отделах легких, появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением РФП, длительное время сохраняющиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов отмечены в 19,1 % случаев.

НКИ может непосредственно способствовать развитию фиброза в легких за счет как минимум 3 механизмов:

- 1-й – нуклеокапсидный белок SARS-CoV-1 непосредственно усиливает сигнал трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который является мощным профибротическим стимулом. Неизвестно, может ли SARS-CoV-2 иметь такую особенность, однако его нуклеокапсидный белок более чем на 90 % аналогичен белку SARS-CoV-1 [25];
- 2-й – коронавирус способен индуцировать снижение клиренса АПФ-2 в легких, что приводит к нарушению регуляции TGF- β и фактора роста соединительной ткани (*connective tissue growth factor* – CTGF) [26];
- 3-й механизм обусловлен влиянием провоспалительных цитокинов, в т. ч. IL-1, TNF, которые являются сильными индукторами синтазы гиалуроновой кислоты-2 (HAS2), CD31⁺ в эндотелии, молекул адгезии (EpcAM⁺) в альвеолах, рекрутируются и делятся фибробласты [27, 28].

В сыворотке крови у пациентов при тяжелом течении COVID-19 отмечается значительное повышение уровня цитокинов Th1 и Th2. Цитокины Th2-типа оказывают противовоспалительное действие, а IL-10 является ингибитором синтеза цитокинов. Эти цитокины Th2-типа, такие как IL-4, IL-6 и IL-13, стимулируют В-лимфоциты для продуцирования иммуноглобулина, а также стимулируют синтез коллагена фибробластов. Следовательно, неблагоприятная реакция цитокинов Th2 на стимуляцию фиброза значительно усиливается и риск легочного фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 повышается [29].

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- у всех обследованных в ПКП пациентов, независимо от степени тяжести по данным КТ, выявляются нарушения микроциркуляции;
- прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах легких, появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением РФП, длительное время сохраняющиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов, снижение диффузионной способности легких и альвеолярного объема могут свидетельствовать о формировании фиброзных изменений с последующим исходом в вирус-ассоциированное ИЗЛ.

Литература

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Chen L., Li X., Chen M. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (6): 1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.
3. Bombardini T., Picano E. Angiotensin-converting enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Can. J. Cardiol.* 2000; 36 (5): 784.e1–784.e2. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.03.026.
4. Li X.C., Zhang J., Zhuo J.L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol. Res.* 2017; 125 (Pt A): 21–38. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
5. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e278. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
7. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495 (7440): 251–254. DOI: 10.1038/nature12005.
8. Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2001634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2020.
9. Петришев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020; 19 (3): 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
10. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (7): 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
11. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* 2020; 99 (6): 1205–1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
12. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия.* 2020; (5): 25–34. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.25-34.
13. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
14. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. *Thrombosis UK.* March 25, 2020. Available at: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>

15. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
16. Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б., Гаман С.А. и др. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020; 10 (2): 27–38. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38.
17. Agricola E., Beneduce A., Esposito A. et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13 (8): 1792–1808. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.017.
18. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
19. Петриков С.С., Попова И.Е., Муслимов Р.Ш. и др. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020; 10 (2): 14–26. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26.
20. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020; 75 (1): 27–34. DOI: 10.3233/CH-200895.
21. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e575–582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
22. Sun P., Qie S., Liu Z. et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 612–617. DOI: 10.1002/jmv.25735.
23. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
24. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005; 60 (5): 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
25. Tilocca B., Soggiu A., Sanguinetti M. et al. Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microbes. Infect.* 2020; 22 (4–5): 188–194. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.002.
26. Zuo W., Zhao X., Chen Y.G. SARS coronavirus and lung fibrosis. In: Lal S. (ed.). *Molecular biology of the SARS-coronavirus.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2010: 247–258. DOI: 10.1007/978-3-642-03683-5_15.
27. Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J. et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019; 80: 14–28. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.006.
28. Wang J., Wang B.J., Yang J.C. et al. [Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36 (8): 691–697. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132 (in Chinese).
29. He X., Zhang L., Ran Q. et al. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV. *MedRxiv.* 2020 [Preprint. Posted: February 05, 2020]. DOI: 10.1101/2020.02.03.20020206.
30. of COVID-19. *Can. J. Cardiol.* 2000; 36 (5): 784.e1–784.e2. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.03.026.
31. Li X.C., Zhang J., Zhuo J.L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol. Res.* 2017; 125 (Pt A): 21–38. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
32. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
33. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e278. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
34. Raj V.S. Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495 (7440): 251–254. DOI: 10.1038/nature12005.
35. Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2001634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2020.
36. Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. [COVID-19 and vascular disorders (literature review)]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2020; 19 (3): 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 (in Russian).
37. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (7): 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
38. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* 2020; 99 (6): 1205–1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
39. Vorob'ev P.A., Momot A.P., Zaytsev A.A. et al. [Disseminated intravascular blood coagulation syndrome in case of COVID-19 infection]. *Terapiya.* 2020; (5): 25–34. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.25-34 (in Russian).
40. Galstyan G.M. [Coagulopathy in COVID-19]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (in Russian).
41. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. *Thrombosis UK.* March 25, 2020. Available at: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>
42. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
43. Ustjuzhanin D.V., Bel'kind M.B., Gaman S.A. et al. [CT findings of coronavirus disease: results by experience of the COVID-center in the National Medical Research Center of Cardiology]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki.* 2020; 10 (2): 27–38. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38 (in Russian).
44. Agricola E., Beneduce A., Esposito A. et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13 (8): 1792–1808. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.017.
45. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
46. Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.Sh. et al. [Computer tomography in assessing and monitoring the degree of lung injury due to COVID-19]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki.* 2020; 10 (2): 14–26. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26 (in Russian).
47. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020; 75 (1): 27–34. DOI: 10.3233/CH-200895.
48. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e575–582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
49. Sun P., Qie S., Liu Z. et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 612–617. DOI: 10.1002/jmv.25735.

Поступила: 07.07.21
Принята к печати: 13.09.21

References

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Chen L., Li X., Chen M. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (6): 1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.
3. Bombardini T., Picano E. Angiotensin-converting enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features

23. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
24. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005; 60 (5): 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
25. Tilocca B., Soggiu A., Sanguinetti M. et al. Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microbes. Infect.* 2020; 22 (4–5): 188–194. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.002.
26. Zuo W., Zhao X., Chen Y.G. SARS coronavirus and lung fibrosis. In: Lal S. (ed.). *Molecular biology of the SARS-coronavirus*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010: 247–258. DOI: 10.1007/978-3-642-03683-5_15.
27. Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J. et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019; 80: 14–28. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.006.
28. Wang J., Wang B.J., Yang J.C. et al. [Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020; 36 (8): 691–697. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132 (in Chinese).
29. He X., Zhang L., Ran Q. et al. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV. *MedRxiv*. 2020 [Preprint. Posted: February 05, 2020]. DOI: 10.1101/2020.02.03.20020206.

Received: July 07, 2021

Accepted for publication: September 13, 2021

Информация об авторах / Author Information

Золотницкая Валентина Петровна — д. б. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-13; e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru (SPIN-код: 9168-0286; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7982-3805>)

Valentina P. Zolotnitskaya, Doctor of Biology, Senior Researcher, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-63-13; e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru (SPIN-code: 9168-0286; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7982-3805>)

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN-код: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN-code: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN-код: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN-code: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Амосова Ольга Викторовна — ординатор кафедры рентгенологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-01; e-mail: amosova-ol@mail.ru (SPIN-код: 9577-4967; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-7435>)

Olga V. Amosova, Resident of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-63-01; e-mail: amosova-ol@mail.ru (SPIN-code: 9577-4967; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-7435>)

Сперанская Александра Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-03; e-mail: a.spera@mail.ru (SPIN-код: 8245-2730; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8322-4509>)

Aleksandra A. Speranskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Radiology and Radiation Medicine with X-ray and Radiological Departments, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-63-03; e-mail: a.spera@mail.ru (SPIN-code: 8245-2730; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8322-4509>)

Участие авторов

Золотницкая В.П. — написание текста

Титова О.Н., Кузубова Н.А., Золотницкая В.П. — концепция и дизайн исследования

Золотницкая В.П., Амосова О.В., Сперанская А.А. — сбор и обработка материала

Кузубова Н.А., Золотницкая В.П. — статистическая обработка; редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственны за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Zolotnitskaya V.P. — writing the text

Titova O.N., Kuzubova N.A., Zolotnitskaya V.P. — study concept and design

Zolotnitskaya V.P., Amosova O.V., Speranskaya A.A. — collection and processing of the material

Kuzubova N.A., Zolotnitskaya V.P. — statistical analysis; text editing

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication, are responsible for the integrity of all parts of the article.

Уважаемые коллеги!
Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество» приглашает
Вас принять участие в работе

XXXI Национального конгресса по болезням органов дыхания

26 – 29 октября 2021, Москва

(План мероприятий Министерства здравоохранения России на 2021 г. Приказ № 109 от 20 февраля 2020 г. МЗРФ п. № 125)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2020 год).

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

Пандемия: вызовы пульмонологии • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – практики врача-пульмонолога • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья • Вопросы реабилитации после COVID-19.

ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ в научной программе Конгресса принимаются до **15 августа 2021 г.** через сайт www.spulmo.ru. Правила оформления заявки – на сайте www.spulmo.ru. Тел. 8 (495) 940-63-31

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 15 августа 2021 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2021 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru
тел.: 8 800 234-6433, 8 (495) 761-8314

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulcongress2019@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-73-02, 8 (495) 204-18-53

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 10 октября 2021 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru
angelkam@yandex.ru

Тел.: 8 (495) 730-56-49, 8 (910) 465-19-06

Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации

А.Г.Чучалин¹, А.С.Аметов², Г.П.Арутюнов¹, О.М.Драпкина³, М.Ю.Мартынов¹, В.Ю.Мишланов⁴, С.Н.Мосолов^{2,5}, Н.Н.Потекаев^{1,6}, Д.Г.Солдатов¹ ✉

- 1 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
- 2 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
- 3 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3
- 4 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26
- 5 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23
- 6 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»: 119071, Москва, Ленинский просп., 17

Резюме

Симптомокомплекс нарушений постковидного периода достаточно широк и требует специальной настороженности врача при проведении диспансеризации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. **Целью** работы Междисциплинарного Совета экспертов явилась разработка унифицированного вопросника для самостоятельного заполнения пациентом при подготовке к углубленной диспансеризации после перенесенного COVID-19. **Материалы и методы.** Проведен анализ существующих международных и отечественных анкет и шкал с целью оценки их релевантности, удобства и простоты заполнения для возможного скрининга расстройств постковидного периода. **Результаты.** Итогом работы Междисциплинарного Совета Экспертов в июне-августе 2021 г. явилось создание нового скрининг-вопросника по первичной оценке состояния здоровья пациентов, перенесших COVID-19, предназначенного для самостоятельного заполнения ими при подготовке к углубленной диспансеризации. **Заключение.** Создание унифицированного вопросника пациента при скрининге постковидных нарушений позволит существенно оптимизировать рабочее время врача, повысить эффективность диагностики заболеваний, совершенствовать принципы отбора и формирования групп риска пациентов при углубленной диспансеризации.

Ключевые слова: COVID-19, исходы COVID-19, постковидный синдром, постковидное состояние, диспансеризация, скрининг, вопросник.

Конфликт интересов. Конфликт интересов в отношении данного исследования авторами не заявлен.

Финансирование. Выполнение работы и написание статьи не имели финансовой или спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза не проводилась в связи с отсутствием лечебных и диагностических вмешательств на пациентах.

Для цитирования: Чучалин А.Г., Аметов А.С., Арутюнов Г.П., Драпкина О.М., Мартынов М.Ю., Мишланов В.Ю., Мосолов С.Н., Потекаев Н.Н., Солдатов Д.Г. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 599–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612

Questionnaire for initial self-assessment of health in post-COVID period

Recommendations of Multidisciplinary expert board on screening of post-COVID syndrome during an expanded medical check-up

Alexander G. Chuchalin¹, Alexander S. Ametov², Gregory P. Arutyunov¹, Oksana M. Drapkina³, Mikhail Yu. Martynov¹, Vitaliy Yu. Mishlanov⁴, Sergey N. Mosolov^{2,5}, Nikolay N. Potekaev^{1,6}, Dmitry G. Soldatov¹ ✉

- ¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia
- ³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia: Petroverigskiy per. 10, build. 3, Moscow, 101000, Russia
- ⁴ Perm State Medical University named after E.A.Wagner, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Institution Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of Ministry of Health of the Russian Federation: 119034, Kropotkinskiy per. 23, Moscow, Russia
- ⁶ State Budgetary Institution "Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department": 119071, Leninsky prosp. 17, Moscow, Russia

Abstract

The post-COVID symptom complex is wide enough and requires special vigilance during clinical examination of patients after the novel coronavirus infection. **The aim** of the Multidisciplinary Expert Board study was to develop a standardized questionnaire for initial self-assessment by patients who had had COVID-19 before the expanded medical check-up. **Methods.** The existing validated international and national questionnaires and scales were analyzed to assess their relevance, convenience, and ease of filling out. **Results** of the analysis were used to set up a screening for post-COVID symptoms. Results. The work of the Multidisciplinary Expert Board in June–August 2021 resulted in a new screening questionnaire for the initial assessment of the health status of patients who have COVID-19. The questionnaire is intended for self-filling before the further clinical examination. **Conclusion.** A new standardized patient questionnaire to screen for post-COVID symptoms may significantly optimize the doctor's working time, increase the efficiency of diagnosis, improve the principles of selection and formation of risk groups of patients during an expanded medical check-up.

Key words: COVID-19, COVID-19 outcomes, post-COVID syndrome, post-COVID condition, medical check-up, screening, questionnaire.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest related to this study.

Funding. This research and manuscript were not supported by any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors and were not sponsored.

Ethical expertise. It was not carried out because no curative and diagnostic interventions were performed.

For citation: Chuchalin A.G., Ametov A.S., Arutyunov G.P., Drapkina O.M., Martynov M.Yu., Mishlanov V.Yu., Mosolov S.N., Potekaev N.N., Soldatov D.G. Questionnaire for initial self-assessment in post-COVID period: Recommendations of Multidisciplinary expert board on screening of post-COVID syndrome during an expanded medical check-up. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 599–612 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызываемой SARS-CoV-2, и мультисистемность ее патогенеза с поражением различных органов и тканей побудили медицинское сообщество к изучению ранних и отдаленных последствий перенесенной инфекции.

Специалистами Центров по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) определены синдромы постковидного периода как впервые возникшие, возвратные или продолжающиеся проблемы со здоровьем, возникающие через ≥ 4 нед. после первичного инфицирования SARS-CoV-2, даже если заболевание протекало бессимптомно или в легкой форме [1]. Для обозначения этой патологии предложено несколько терминов – «продолжающийся симптоматический, или затяжной COVID», «долгий COVID-19» (с клиническими проявлениями на 4–12-й неделях), «постковидный синдром», «постковидное состояние», «хронический COVID», «отдаленные последствия COVID» (в более поздние периоды). Однако несмотря на то, что эти состояния недавно выделены в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в самостоятельную диагностическую рубрику «Постковидное состояние» (*Post-COVID-19 condition*), шифр – U09.9), до настоящего времени сама концепция постковидных расстройств не имеет окончательной трактовки, отсутствуют четкое определение и единая терминология, общепринятые диагностические критерии и специфические маркеры. Ученые активно работают над исследова-

нием возможных причин возникновения этих нарушений в ранние и поздние сроки после заболевания и профилактикой возможных осложнений перенесенной НКИ.

Согласно литературным данным, частота возникновения нарушений в постковидном периоде составляет 10–35 %, а среди ранее госпитализированных в связи со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 может достигать 85 % [2].

SARS-CoV-2 проявляет тропность к эпителию дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, эндотелиоцитам, нейронам, глиальным клеткам (включая астроциты), β -клеткам островкового аппарата поджелудочной железы; частицы вируса обнаруживаются в клубочковом аппарате почек. Эта мультиорганность поражения обуславливает широкий спектр клинических проблем пациента, перенесшего COVID-19, и служит причиной нарушения его трудоспособности, способности к самообслуживанию, ограничивает продолжительность жизни.

По данным научной литературы [1, 3, 4], наиболее частыми синдромами постковидного состояния являются следующие:

- **респираторные:**
 - кашель, одышка, дыхательная недостаточность;
- **сердечно-сосудистые:**
 - артериальная гипертензия;
 - ишемическая болезнь сердца; стенокардия, острый инфаркт миокарда и др.;
 - сердечная недостаточность (в т. ч. обусловленная повреждением);

- **неврологические / психические:**
 - астения, депрессия, тревога, посттравматический стресс, когнитивные нарушения;
 - церебральные инсульты (ишемические и геморрагические) и преходящие нарушения мозгового кровообращения;
 - инфекционно-воспалительные поражения – менингиты и менингоэнцефалиты;
 - аутоиммунные поражения нервной системы (энцефалиты, полиневропатии, синдром Гийена–Барре);
 - энцефалопатия;
- **эндокринные:**
 - сахарный диабет 1-го и 2-го типов;
- **нефрологические:**
 - хроническая болезнь почек; острое повреждение почек;
- **онкологические** (выявленные в постковидный период вне зависимости от причин и времени развития заболевания).

Для предупреждения инвалидизации и роста смертности населения требуется развитие системы диспансерного междисциплинарного [5] наблюдения больных, перенесших НКИ, реабилитации и ранней диагностики хронических неинфекционных заболеваний.

Министерством здравоохранения Российской Федерации Приказом от 01.07.21 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке» определены принципы диспансерного наблюдения пациентов в постковидном периоде. К таким категориям относятся лица, перенесшие НКИ и имеющие ≥ 2 хронических неинфекционных заболеваний (категория 1). В связи с этим вопрос о раннем выявлении различных неинфекционных заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19, становится чрезвычайно актуальным.

Эффективность диспансеризации может быть значительно повышена при внедрении валидированных скрининг-вопросников для самостоятельного заполнения пациентом (см. Приложение, стр. 605–612).

Материалы и методы

В июне 2021 г. создан Междисциплинарный Совет экспертов (далее – Совет) в составе ведущих специалистов Российской Федерации в областях терапии, кардиологии, пульмонологии, неврологии, психиатрии, эндокринологии и дерматологии. На основании Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.21 № 698н экспертами Совета проведен всесторонний анализ релевантности, удобства и простоты заполнения существующих валидированных медицинских вопросников для возможного скрининга симптомов постковидного периода; после соответствующей адаптации имеющихся шкал предложен новый вопросник первичной оценки состояния здоровья пациента, перенесшего COVID-19. В качестве главной цели поставлена не количественная

профессиональная оценка выраженности симптомов, а важность и простота предложенных вопросов – ориентиров в самоподготовке пациента к прохождению углубленной диспансеризации.

Первичной задачей опроса являлось выявление признаков нарушения здоровья в одной из систем организма человека, что позволяло бы в дальнейшем в ходе врачебного осмотра составить план дополнительного обследования с целью установления диагноза.

Методология отбора валидированных вопросников

Общие замечания в связи с применением вопросников при обследовании пациентов в постковидном периоде заключаются в необходимости междисциплинарного подхода и отсутствии в настоящее время доказательств релевантности их применения в диагностических целях. Основной задачей применения вопросников является подготовка пациента к беседе с врачом, выявление факторов риска или отдельных признаков нарушения здоровья. Экспертами использовались в подготовленном документе ряд вопросов, важных для реальной клинической практики, заимствованных из распространенных международных валидированных анкет. В то же время учитывались риски снижения приверженности пациентов продолжению опроса, при которых потребовались ограничения количества вопросов и времени, необходимого для заполнения общей скрининговой анкеты. Оптимальным считалось время не более 20–30 мин. Включение новых вопросов и фрагментов анкеты или их исключение проходило путем достижения консенсуса всеми членами Совета.

Результаты

Экспертами Совета разработана новая анкета с вопросами для первичной оценки состояния здоровья пациента (см. Приложение), перенесшего НКИ, предназначенная для самостоятельного заполнения пациентом и подготовки к посещению врача. В документе использованы вопросы, заимствованные из валидированных международных медицинских шкал и анкет, а также вопросы, предложенные в ходе работы экспертного Совета. С целью упрощения процесса заполнения документа и наибольшего охвата возможных патологических симптомов было решено отказаться от их оценки (в баллах) выраженности в пользу бинарной оценки наличия или отсутствия того или иного признака по типу «Да» или «Нет».

Структура анкеты

В структуре анкеты было решено выделить 2 раздела. Первый состоит из 4 вопросников и направлен на сбор общей информации о перенесенной НКИ, анамнезе жизни и вредных привычках пациента. Центральную часть данного раздела анкеты представляет валидированный вопросник Всемирной медицинской ассоциации, при помощи которого уже на начальном этапе

заполнения можно выделить ведущий симптомокомплекс заболевания.

Второй раздел включает в себя вопросы, направленные на выявление возможных признаков заболевания различных органов и систем. Данный раздел структурирован и включает в себя главы, посвященные скринингу симптомов со стороны органов дыхания (3 анкеты), сердечно-сосудистой (3 анкеты) и эндокринной (1 анкета) систем, неврологических и психических нарушений (2 анкеты), заболеваний кожных покровов (1 анкета). Общее количество вопросов 1-го и 2-го разделов – 139.

Процедура заполнения анкеты

Каждый больной с постковидным синдромом должен иметь возможность ознакомиться с вопросами анкеты на интернет-сайте медицинской организации (или сайте электронной записи приема в медицинском учреждении), ответив на вопросы, распечатав результат (если это возможно), принести ответы врачу на бумажном или электронном носителе. Другим вариантом применения вопросника может быть техническое (программное) решение, предусматривающее включение результатов опроса в электронную медицинскую карту больного для того, чтобы врач смог предварительно ознакомиться с ним перед приемом пациента.

Процедура заполнения сводится к предоставлению однозначных ответов на 139 вопросов, что, по мнению экспертов, может занимать не более 30 мин.

Трактовка результатов вопросника

В ходе проведения углубленной диспансеризации врачу следует начать опрос пациента с просьбы представить и прокомментировать заполненный вопросник.

Его внимание должно быть привлечено в первую очередь к положительным ответам, что позволит выделить ведущий симптомокомплекс постковидного состояния. В случае, когда пациент при заполнении первичной анкеты указал на наличие симптоматики одного из заболеваний, врачу рекомендуется углубить дополнительный скрининг при помощи вспомогательных шкал – оценки качества жизни (*European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D-5L*), нарушения сна (*Insomnia Severity Index – ISI*), оценки здоровья пациента для диагностики наличия и тяжести депрессии (*Patient Health Questionnaire-9 – PHQ-9*), тревоги (*Generalized Anxiety Disorder-7 – GAD-7*), стрессовых расстройств (*Impact of Event Scale-R – IES-R*), когнитивных нарушений (*Mini-Mental State Examination – MMSE* или *Montreal Cognitive Assessment – MoCA*), опросник выраженности психопатологической симптоматики (*Symptom Check List-90-Revised – SCL-90-R*), шкалы астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой или многовекторного набора симптомов для оценки усталости (субъективная шкала оценки астении (*Multidimensional Fatigue Inventory*) – MFI-20), шкалы оценки словника («языка») одышки, анкеты Американского торакального общества «Тяжесть кашля и наличие мокроты».

Обсуждение

Синдромы постковидного состояния проявляются у 10–35 % пациентов, перенесших НКИ, и в настоящее время широко распространены в популяции. Министерством здравоохранения Российской Федерации Приказом от 01.07.21 № 698н определены принципы диспансерного наблюдения за пациентами в постковидном периоде.

Представляется, что при использовании скрининг-вопросников работа врача по диагностике синдромов постковидного периода и профилактике хронических неинфекционных заболеваний может быть значительно облегчена. Имеющиеся в арсенале специалиста квалификационные вопросники нуждаются в адаптации и валидации применительно к новой клинической ситуации.

При динамическом наблюдении за пациентами ($n = 180$) на протяжении > 4 мес. (медиана – 125 дней) после перенесенного COVID-19 *M.S.Peterson et al.* [6] использован стандартизованный детальный вопросник для самостоятельного заполнения пациентами, в частности, включающий 8 вопросов по оценке выраженности усталости. Однако полный перечень вопросов, использованных для скрининга симптомов постковидного периода, не приводится.

F.A.Klock et al. [7] предпринята попытка формирования простейшего вопросника для оценки функционального статуса пациента, перенесшего COVID-19 (*Post-COVID-19 Functional Status Scale – PCFS*). Он включает в себя 4 вопроса, охватывающих способность пациента к самообслуживанию, повседневной активности, наличие симптомов и возможных физических ограничений. На основании 5-балльной оценки у пациента может быть выявлена та или иная степень функциональной недостаточности, что позволяет врачу назначить соответствующее лечение. Данный опросник переведен на ряд иностранных языков и периодически обновляется на сайте <https://osf.io/qgpdv/>

V.T.Tran et al. [8] предложено использовать комбинацию вопросников для оценки состояния здоровья пациентов, перенесших НКИ. Авторы объединили анкету оценки качества жизни (*EQ-5D-5L*), упомянутой шкалы функционального состояния *PCFS* и самооценки здоровья (*Measure Yourself Medical Outcome Profile 2 – MYMOP2*) у пациентов ($n = 492$) с симптомами постковидного синдрома. По мнению исследователей, этот подход позволил с высокой чувствительностью и специфичностью выделить основные симптомы постковидного состояния, а также предложить валидированный инструмент для их мониторинга. В то же время отмечены значительные ограничения исследования, обусловленные демографическими характеристиками группы обследованных пациентов, преимущественно с амбулаторным лечением COVID-19 и отсутствием четких критериев включения в исследование по времени появления симптомов постковидного состояния.

Научная новизна и ценность данной работы состоит в междисциплинарном подходе к составлению единого вопросника по оценке комплексного статуса

пациентов, включая общее состояние здоровья и основные системы организма, — респираторную, сердечно-сосудистую, нервную и эндокринную, исключение психических и кожных заболеваний. Такой подход стал возможен благодаря формированию Междисциплинарного Совета экспертов с привлечением ведущих в этих областях российских ученых.

Также разработана единая двухступенчатая анкета, включающая в себя общие вопросы, позволяющие с высокой вероятностью не пропустить наиболее распространенные расстройства постинфекционного периода и профильные, или уточняющие вопросы для более точной диагностики. При ее составлении от авторов потребовались адаптация существующих международных и отечественных оценочных шкал, широко применяемых медицинскими специалистами, и дополнение новых вопросов, как это было сделано эндокринологами и дерматологами.

Представляется важным, чтобы единый вопросник был заполнен пациентом до посещения врача и стал неотъемлемой частью процесса углубленной диспансеризации. При его внедрении может существенно повыситься эффективность раннего выявления, своевременного лечения и реабилитации пациентов с различными проявлениями мультисистемного постковидного синдрома.

Заключение

Междисциплинарным Советом экспертов с участием ведущих российских специалистов в области терапии, пульмонологии, кардиологии, неврологии, психиатрии, эндокринологии и дерматологии предложен инновационный скрининг-вопросник для самостоятельного заполнения пациентом в рамках углубленной диспансеризации после перенесенного COVID-19.

Авторы выражают надежду, что благодаря представленному документу может повыситься эффективность диспансеризации, будут унифицированы и модернизированы подходы к оценке симптомов постковидного периода, раннему выявлению, лечению и профилактике мультисистемных проявлений постковидного синдрома.

Приложение к статье см. на стр. 605–612.

Литература / References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Post-COVID Conditions. [Updated September 16, 2021]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>
- Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021; 52 (6): 575–581. DOI: 10.1016/j.amed.2021.03.010.
- Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N. et al. Post-COVID-19 symptom burden: What is long-COVID and how should we manage it? *Lung.* 2021; 199 (2): 113–119. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z.
- Huang C., Huang L., Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Sivan M., Rayner C., Delaney B. Fresh evidence of the scale and scope of long covid. *BMJ.* 2021; 373: n853. DOI: 10.1136/bmj.n853.
- Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D. et al. Long COVID in the Faroe Islands: a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa1792. [Preprint. Posted: November 30, 2020]. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792.
- Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S. et al. The post-COVID-19 functional status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2001494. DOI: 10.1183/13993003.01494-2020.
- Tran V.T., Riveros C., Cleprier B. et al. Development and validation of the long COVID symptom and impact tools: A set of patient-reported instruments constructed from patients' lived experience. *Clin. Infect. Dis.* 2021; ciab352. [Preprint. Posted: April 29, 2021]. DOI: 10.1093/cid/ciab352.

Поступила: 25.08.21

Принята к печати: 06.09.21

Received: August 25, 2021

Accepted for publication: September 06, 2021

Информация об авторах / Author Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Аметов Александр Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 490-42-47; e-mail: alexander.ametov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>)

Alexander S. Ametov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-42-47; e-mail: alexander.ametov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>)

Арутюнов Григорий Павлович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 952-73-77; e-mail: arutyunov_gp@rsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>)

Gregory P. Arutyunov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 952-73-77; e-mail: arutyunov_gp@rsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>)

Драпкина Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 790-71-72; e-mail: drapkina@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>)

Oksana M. Drapkina, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 790-71-72; e-mail: drapkina@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>)

Мартынов Михаил Юрьевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии

и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 739-96-97; e-mail: m-martin@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>)

Mikhail Yu. Martynov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 739-96-97; e-mail: m-martin@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>)

Мишланов Виталий Юрьевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 217-20-20; e-mail: permmed@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>)

Vitaliy Yu. Mishlanov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases No.1, Perm State Medical University named after E.A.Wagner, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (342) 217-20-20; e-mail: permmed@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>)

Мосолов Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела терапии психических заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 695-02-94; e-mail: profmosolov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>)

Sergey N. Mosolov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Psychiatry Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia, Head of Mental Illness Therapy Department, Federal State Budgetary Institution Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 695-02-94; e-mail: profmosolov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>)

Потекаев Николай Николаевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 558-58-28; e-mail: klinderma@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>)

Nikolay N. Potekaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Director, State Budgetary Institution “Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department”; tel.: (499) 558-58-28; e-mail: klinderma@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>)

Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Участие авторов

Чучалин А.Г. – научное руководство Междисциплинарным Советом экспертов, написание разделов 1 и 2.1. и обсуждение Вопросника, редактирование статьи

Аметов А.С. – написание раздела 2.4. и обсуждение Вопросника

Арутюнов Г.П. – написание раздела 2.2. и обсуждение Вопросника

Драпкина О.М. – написание раздела 1 Вопросника, обсуждение и научное редактирование Вопросника

Мартынов М.Ю. – написание раздела 2.3. и обсуждение Вопросника

Мишланов В.Ю. – написание раздела 1 Вопросника, обсуждение и научное редактирование Вопросника

Мосолов С.Н. – написание раздела 2.3. и обсуждение Вопросника, редактирование статьи

Потекаев Н.Н. – написание раздела 2.5. Вопросника, обсуждение Вопросника

Солдатов Д.Г. – координация работы Совета экспертов, обсуждение Вопросника, написание статьи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и редактирование статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Chuchalin A.G. – Scientific Advice of the Interdisciplinary Expert Board, composing sections 1 and 2.1 and discussion of the Questionnaire, editing the article

Ametov A.S. – composing section 2.4 and discussion of the Questionnaire

Arutyunov G.P. – composing section 2.2 and discussion of the Questionnaire

Drapkina O.M. – composing section 1, discussion and scientific editing of the Questionnaire

Martynov M.Yu. – composing section 2.3 and discussion of the Questionnaire

Mishlanov V.Yu. – composing section 1, discussion and scientific editing of the Questionnaire

Mosolov S.N. – composing section 2.3 and discussion of the Questionnaire, editing the article

Potekaev N.N. – composing section 2.5 and discussion of the Questionnaire

Soldatov D.G. – coordination of the work of the Interdisciplinary Expert Board, discussion of the Questionnaire, writing the article

All authors contributed significantly to preparing and editing the article, read and approved the final version of the article before publication.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Уважаемый пациент!

Вам предлагается ознакомиться с представленной брошюрой с тем, чтобы Вы могли подготовиться к диспансеризации и, ответив на вопросы, содействовать более углубленной работе врача по оценке Вашего здоровья. Правительство Российской Федерации приняло решение об углубленной диспансеризации лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, что отражено в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.21 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». В рамках углубленной диспансеризации будет осуществлен комплекс диагностических и лечебных мероприятий, в реализации которых большую роль будут играть Ваши ответы на вопросы. Эти вопросы подготовлены ведущими специалистами-экспертами Российской Федерации.

При подготовке документа экспертами использовался ряд вопросов, важных для реальной клинической практики, заимствованных из распространенных международных валидированных анкет, при этом в качестве главной цели преследовалась не количественная профессиональная оценка выраженности симптомов, а важность и простота предложенных вопросов — ориентиров в самоподготовке пациента к беседе с врачом.

Для Вашего удобства вопросник разделен на 2 раздела:

- 1) Общие симптомы и признаки заболеваний;
- 2) Обязательные вопросы для выявления признаков заболеваний различных органов (профильные вопросы).

После ответа на предлагаемый вопросник распечатайте результат и опирайтесь на него во время визита к врачу.

Раздел 1. Вопросы по оценке Вашего здоровья и признаков отдельных заболеваний

Таблица 1

Общие вопросы по перенесенному COVID-19

Table 1

General questions about postponed COVID-19

№ п / п	Вопросы	Варианты ответов	
1	Как давно Вы перенесли коронавирусную инфекцию?		
2	Болели ли Вы коронавирусной инфекцией с поражением легких (пневмонией)?	Да, Нет	
3	Уточните проявления перенесенной COVID-19-инфекции	• бессимптомно	Да, Нет
		• потеря обоняния	Да, Нет
		• лихорадка	Да, Нет
		• пневмония	Да, Нет
		• другие проявления	Да, Нет
4	Имеются ли у Вас антитела IgG к коронавирусной инфекции?	Да, Нет	
5	Получали ли Вы лечение коронавирусной инфекции дома?	Да, Нет	
6	Были ли Вы госпитализированы по поводу коронавирусной инфекции?	Да, Нет	
7	Вакцинировались ли Вы от коронавируса? Если «Да», то когда и какой вакциной?	Да, Нет	

Таблица 2

Вопросник Всемирной медицинской ассоциации

Table 2

Questionnaire of World Medical Association

№ п / п	Вопросы	Варианты ответа
1	Отмечаете ли Вы у себя повышение температуры?	Да, Нет
2	Беспокоит ли Вас общая слабость?	Да, Нет
3	Отмечаете ли Вы ухудшение зрения, боль или жжение в глазах?	Да, Нет
4	Имеется ли у Вас боль в ухе, снижение слуха или шум в ушах?	Да, Нет

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 606

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 605

5	Беспокоит ли Вас насморк или заложенность носа в межпростудный период?	Да, Нет
6	Страдаете ли Вы аллергическими реакциями?	Да, Нет
7	Жалуетесь ли Вы на сердцебиение и / или боль в грудной клетке?	Да, Нет
8	Отмечаете ли Вы появление отеков на ногах?	Да, Нет
9	Снижен ли у Вас аппетит?	Да, Нет
10	Похудели ли Вы за последние 3 мес. на 5 кг и более? (без диеты)	Да, Нет
11	Беспокоят ли Вас затруднения при глотании, изжога?	Да, Нет
12	Беспокоят ли Вас тошнота или рвота?	Да, Нет
13	Беспокоят ли Вас боли в животе?	Да, Нет
14	Беспокоят ли Вас нарушения функции кишечника (поносы, запоры, боль при дефекации)?	Да, Нет
15	Беспокоят ли Вас проблемы с мочеиспусканием (боль при мочеиспускании, частые позывы)?	Да, Нет
16	Для женщин: отмечаете ли Вы нарушение менструального цикла?	Да, Нет
17	Беспокоят ли Вас боли в суставах, мышцах, шее или спине?	Да, Нет
18	Бывают ли у Вас эпизоды потери сознания или судорожные приступы?	Да, Нет
19	Отмечаете ли Вы онемение или слабость в конечностях?	Да, Нет
20	Беспокоит ли Вас головная боль? (периодически или постоянно)	Да, Нет
21	Отмечаете ли Вы снижение памяти?	Да, Нет
22	Беспокоит ли Вас бессонница или сонливость в течение дня?	Да, Нет
23	Отмечают ли родственники у Вас громкий храп во сне или эпизоды остановки дыхания?	Да, Нет
24	Отмечаете ли Вы повышенную тревогу или пониженное настроение?	Да, Нет
25	Переносили ли Вы операции или травмы? Если «Да», то какие?	Да, Нет
26	Проходите ли Вы ежегодную диспансеризацию?	Да, Нет
27	Укажите, пожалуйста, год последней диспансеризации	
28	Выявлялось ли у Вас повышенное артериальное давление?	Да, Нет
29	Выявлялся ли у Вас повышенный уровень холестерина в крови?	Да, Нет
30	Выявлялся ли у Вас повышенный уровень глюкозы в крови?	Да, Нет
31	Выявлялась ли у Вас избыточная масса тела?	Да, Нет
32	Контактируете ли Вы с вредными факторами на работе или дома?	Да, Нет
33	Подвергались ли Вы воздействию табачного дыма (пассивному табакокурению)?	Да, Нет

Таблица 3
Оценка степени никотиновой зависимости

Table 3
Evaluation of nicotine dependence

№ п / п	Вопросы	Варианты ответа	
1	Как скоро после того как Вы проснулись, Вы выкуриваете первую сигарету?	• В течение первых 5 минут	Да, Нет
		• В течение 6–30 минут	Да, Нет
		• В течение 30–60 минут	Да, Нет
		• Через 1 час	Да, Нет
2	Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да, Нет	
3	От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	• Первая сигарета утром	Да, Нет
		• Все остальные	Да, Нет
4	Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	• 10 или меньше	Да, Нет
		• 11–20	Да, Нет
		• 21–30	Да, Нет
		• 31 и более	Да, Нет
5	Вы курите более часто в первые часы утром, после того как проснетесь, или в течение остального дня?	Да, Нет	
6	Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да, Нет	

Таблица 4
Вопросы для выявления рисков, связанных с употреблением алкоголя

Table 4
Questions for identifying risks associated with alcohol use

№ п / п	Вопросы	Варианты ответов
1	Укажите, употребляете ли Вы алкоголь?	Да, Нет
2	Если Вы употребляете алкоголь, является ли это употребление еженедельным или регулярным?	Да, Нет

Раздел 2. Обязательные вопросы для выявления признаков заболеваний различных органов (профильные вопросы)

Отвечая на эти вопросы, Вы (пациент) должны уточнить степень выраженности нарушений, оценить их значимость для углубленного обследования.

2.1. Заболевания органов дыхания

Таблица 5
Шкала одышки mMRC (вопросник валидирован)

Table 5
Dyspnea scale mMRC (validated)

Степень	Тяжесть	Описание проблемы	Варианты ответов
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки	Да, Нет
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	Да, Нет
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности	Да, Нет
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	Да, Нет
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома или одышка появляется при одевании и раздевании	Да, Нет

Примечание: mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки.

Таблица 6
Модифицированная шкала переносимости физической нагрузки (Borg G.A., 1982; вопросник валидирован)

Table 6
Borg rating of perceived exertion (Borg G.A., 1982; validated)

Баллы	Выраженность одышки	Варианты ответов
10	Нестерпимо тяжело дышать	Да, Нет
9	Одышка выражена очень сильно	Да, Нет
8	Одышка выражена сильно	Да, Нет
7		Да, Нет
6		Да, Нет
5	Одышка выражена сильно, но терпеть можно	Да, Нет
4		Да, Нет
3	Одышка выражена, она средней степени тяжести	Да, Нет
2	Одышка беспокоит незначительно	Да, Нет
1	Одышка едва беспокоит	Да, Нет
0	Одышка не беспокоит	

Примечание: необходимо выбрать одно из чисел, отражающих степень одышки, которую пациент испытывает после выполнения 6-минутного шагового теста.

Таблица 7

Визуальная шкала субъективной оценки пациентом переносимости физической нагрузки (Borg G.A., 1982; вопросник валидирован); выберите наиболее точное описание Ваших ощущений

Table 7

Visual scale for the patient's subjective assessment of exercise tolerance (Borg G.A., 1982; validated); Choose the most accurate description of your feelings

Баллы	Уровень нагрузки	Ощущения
6	Вообще без усилия	Очень просто
7	Крайне легко (7,5 балла)	Без усилия, нормальное дыхание, нет чувства усилия в руках или ногах
8		
9	Легко	Небольшое усилие, дыхание глубже, возникает ощущение, что мышцы работают
10		
11	Трудновато	Среднее усилие, дыхание учащено и углублено
12		
13	Трудно	Чувствуется мышечная работа, можно легко вспотеть, немного трудно говорить из-за частого дыхания
14	Тяжело	Тяжелая работа, одышка еще позволяет говорить, чувствуется, как сильно бьется сердце. Потоотделение ++
15		
16		
17	Очень тяжело	Очень тяжелая работа, очень трудно говорить, сильная одышка, мышцы болят. Чувство напряжения в груди. Потоотделение +++
18		
19	Крайне тяжело	
20	Максимальное усилие	

2.2. Заболевания сердечно-сосудистой системы

Таблица 8

Вопросы для выявления стенокардии (вопросник валидирован)

Table 8

Questionnaire to detect angina (validated)

№ п / п	Вопросы	Варианты ответов	
1	Бывает ли у Вас боль или неприятное ощущение в грудной клетке?	Да, Нет	
2	Возникает ли эта боль, когда Вы идете в гору, поднимаетесь по лестнице или спешите?	Да, Нет	
3	Возникает ли эта боль при ходьбе обычным шагом по ровному месту?	Да, Нет	
4	Что Вы делаете, если боль (неприятное ощущение) возникает во время ходьбы?	Останавливаюсь или иду медленнее	Да, Нет
		Продолжаю идти, не снижая темпа	Да, Нет
		Принимаю нитроглицерин или другие препараты	Да, Нет

Таблица 9

Вопросы для выявления сердечной недостаточности

Table 9

Questions to detect heart failure

№ п / п	Симптомы сердечной недостаточности	Варианты ответов
1	Отеки голеней, стоп	Да, Нет
2	Необходимость присаживаться или ложиться для отдыха днем	Да, Нет
3	Затруднение при привычном подъеме по лестнице и привычной прогулке	Да, Нет
4	Появившееся затруднение при выполнении привычных работ по дому и в саду	Да, Нет
5	Появление затруднения с осуществлением привычных поездок или выходами из дома	Да, Нет
6	Нарушение ночного сна	Да, Нет
7	Затруднение в выполнении привычного объема нагрузок при общении с друзьями или членами семьи	Да, Нет

Начало. Продолжение табл. 9 см. на стр. 609

Окончание табл. 9. Начало см. на стр. 608

8	Невозможность заниматься привычными для Вас спортом, хобби	Да, Нет
9	Возникновение чувства нехватки воздуха	Да, Нет
10	Возникновение чувства слабости, вялости, нехватки энергии	Да, Нет
11	Чувство потери контроля над собой в привычных жизненных условиях	Да, Нет
12	Чувство беспокойства	Да, Нет
13	Трудности, обусловленные потерей способности концентрировать внимание и проблемами памяти	Да, Нет
14	Ощущение депрессии	Да, Нет

Примечание: перечислены признаки (симптомы), которыми может проявляться сердечная недостаточность. Обратите внимание, отмечаются ли у Вас такие симптомы.

Таблица 10
Вопросы для больных с аритмиями и тахикардией
Table 10
Questions for patients with arrhythmias and tachycardia

№ п / п	Симптомы нарушений ритма сердца	Варианты ответов	
1	Когда Вы в последний раз отмечали у себя нарушения ритма?	У меня постоянная аритмия	Да, Нет
		У меня возникает аритмия периодически в течение дня	Да, Нет
		Менее чем 1 неделю назад	Да, Нет
		Менее чем 1 месяц назад	Да, Нет
		От 1 до 3 месяцев назад	Да, Нет
		От 3 до 6 месяцев назад	Да, Нет
		От 6 до 12 месяцев назад	Да, Нет
		Более 12 месяцев назад	Да, Нет
2	Получаете ли Вы постоянную терапию антиаритмическими препаратами?	Да, Нет	
3	Какова была максимальная продолжительность эпизода аритмии?	Менее 1 часа	Да, Нет
		От 1 до 7 часов	Да, Нет
		От 7 до 24 часов	Да, Нет
		От 24 часов до 2 суток	Да, Нет
		От 2 до 7 дней	Да, Нет
		Более 7 дней	Да, Нет
4	Что Вы ощущаете в момент аритмии?	Удары моего сердца очень частые	Да, Нет
		Удары моего сердца регулярны	Да, Нет
		Удары моего сердца нерегулярны	Да, Нет
		Удары моего сердца намного сильнее, чем обычно	Да, Нет
		Я чувствую пропуски одного или более одного ударов	Да, Нет
		Я чувствую короткие эпизоды аритмии менее 1 минуты	Да, Нет
		Я ничего из перечисленного выше не ощущаю	Да, Нет
5	Заметили ли Вы, что аритмия возникает только в особых условиях?	Да, Нет	
6	Были ли у Вас предобморочные состояния в момент аритмии?	Да, Нет	
7	Были ли у Вас обмороки в момент аритмии?	Да, Нет	
8	В случае нарушения ритма сердца или сердцебиения, испытываете ли Вы:	• одышку в покое	Да, Нет
		• головокружение	Да, Нет
		• холодный пот	Да, Нет
		• слабость / утомленность	Да, Нет
		• усталость	Да, Нет
		• боли в грудной клетке	Да, Нет
		• чувство тяжести, дискомфорт в груди	Да, Нет
		• тревогу / беспокойство	Да, Нет

Начало. Продолжение табл. 10 см. на стр. 610

Окончание табл. 10. Начало см. на стр. 609

9	Чувствуете ли Вы, что из-за аритмии не можете работать, учиться, выполнять привычный для Вас объем повседневных нагрузок?	Да, Нет
10	Сократилась ли Ваша физическая активность из-за аритмии?	Да, Нет
11	Испытываете ли Вы проблемы со сном из-за аритмии?	Да, Нет
12	Появился ли у Вас страх смерти из-за аритмии?	Да, Нет
13	Ухудшилась ли Ваша жизнь из-за аритмии?	Да, Нет
14	Опасаетесь ли Вы, что приступы аритмии будут вновь повторяться после периода без аритмии?	Да, Нет

Примечание: перечислены возможные признаки (симптомы) нарушений ритма сердца. Постарайтесь выбрать подходящее для Вас описание ощущений.

2.3. Неврологические и психические нарушения

Таблица 11
Вопросы для выявления астении

Table 11
Questions to identify asthenia

№ п / п	Ваше состояние характеризуется следующим:	Варианты ответов	
1	Физически я мало на что способен	Да, это правда	Нет, это не правда
2	Я чувствую себя усталым	Да, это правда	Нет, это не правда
3	Я боюсь дел, которые мне необходимо сделать	Да, это правда	Нет, это не правда
4	Я думаю, что за день выполняю очень мало дел	Да, это правда	Нет, это не правда
5	Я не могу хорошо концентрировать внимание	Да, это правда	Нет, это не правда
6	Я не чувствую себя отдохнувшим	Да, это правда	Нет, это не правда
7	Мне требуется много усилий для концентрации внимания	Да, это правда	Нет, это не правда
8	Физически я чувствую себя в плохом состоянии	Да, это правда	Нет, это не правда
9	Я быстро устаю	Да, это правда	Нет, это не правда
10	Я очень мало успеваю сделать	Да, это правда	Нет, это не правда
11	Мои мысли легко рассеиваются	Да, это правда	Нет, это не правда

Примечание: постарайтесь выбрать утверждение, наиболее точно отражающее Ваше состояние, отметьте выбранный ответ.

Таблица 12
Вопросы для выявления тревоги и депрессии

Table 12
Questions to identify anxiety and depression

Часть I. Выявление симптомов тревоги			
№ п / п	Симптомы тревоги	Варианты ответов	
1	Я испытываю напряжение, мне не по себе	Все время	Да, Нет
		Часто	Да, Нет
		Время от времени, иногда	Да, Нет
		Совсем не испытываю	Да, Нет
2	Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться	Определенно это так, и страх очень велик	Да, Нет
		Да, это так, но страх не очень велик	Да, Нет
		Иногда, но это меня не беспокоит	Да, Нет
		Совсем не испытываю	Да, Нет
3	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	Постоянно	Да, Нет
		Большую часть времени	Да, Нет
		Время от времени и не так часто	Да, Нет
		Только иногда	Да, Нет
4	Я легко могу присесть и расслабиться	Определенно это так	Да, Нет
		Наверно, это так	Да, Нет
		Лишь изредка это так	Да, Нет
		Совсем не могу	Да, Нет

Начало. Продолжение табл. 12 см. на стр. 611

Окончание табл. 12. Начало см. на стр. 610

5	Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь	Совсем не испытываю	Да, Нет
		Иногда	Да, Нет
		Часто	Да, Нет
		Очень часто	Да, Нет
6	Я неусидчив(-а), мне постоянно нужно двигаться	Определенно это так	Да, Нет
		Наверно, это так	Да, Нет
		Лишь в некоторой степени это так	Да, Нет
		Совсем не испытываю	Да, Нет
7	У меня бывает внезапное чувство паники	Очень часто	Да, Нет
		Довольно часто	Да, Нет
		Не так уж часто	Да, Нет
		Совсем не бывает	Да, Нет
Часть II. Выявление симптомов депрессии			
	Симптомы депрессии		
1	То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство	Определенно это так	Да, Нет
		Наверное, это так	Да, Нет
		Лишь в очень малой степени это так	Да, Нет
		Это совсем не так	Да, Нет
2	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	Определенно это так	Да, Нет
		Наверное, это так	Да, Нет
		Лишь в очень малой степени это так	Да, Нет
		Совсем не способен	Да, Нет
3	Я испытываю бодрость	Совсем не испытываю	Да, Нет
		Очень редко	Да, Нет
		Иногда	Да, Нет
		Практически все время	Да, Нет
4	Мне кажется, что я стал все делать очень медленно	Практически все время	Да, Нет
		Часто	Да, Нет
		Иногда	Да, Нет
		Совсем нет	Да, Нет
5	Я не слежу за своей внешностью	Определенно это так	Да, Нет
		Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно	Да, Нет
		Может быть, я стал меньше времени уделять этому	Да, Нет
		Я слежу за собой так же, как и раньше	Да, Нет
6	Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения	Точно так же, как и обычно	Да, Нет
		Да, но не в той степени как раньше	Да, Нет
		Значительно меньше, чем обычно	Да, Нет
		Совсем так не считаю	Да, Нет
7	Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	Часто	Да, Нет
		Иногда	Да, Нет
		Редко	Да, Нет
		Очень редко	Да, Нет

2.4. Эндокринные заболевания

Таблица 13

Вопросы для выявления симптомов сахарного диабета

Table 13

Questions to identify the symptoms of diabetes

№ п / п	Симптомы сахарного диабета	Варианты ответов
1	Обнаруживали ли у Вас когда-либо уровень глюкозы (сахара) крови выше нормы?	Да, Нет
2	В течение последнего времени Вас не беспокоит чувство постоянного голода?	Да, Нет
3	Был ли диагностирован сахарный диабет у близких родственников?	Да, Нет
4	Отмечали ли Вы колебания массы тела в течение последнего времени?	Да, Нет

Начало. Продолжение табл. 13 см. на стр. 612

Окончание табл. 13. Начало см. на стр. 611

5	В течение последнего времени отмечали ли Вы появление сухости во рту или жажды?	Да, Нет
6	Обнаруживали ли у себя симптомы генитального зуда или учащенного мочеиспускания?	Да, Нет
7	Не отмечали ли Вы у себя длительное заживление ран или гематом на теле?	Да, Нет
8	Не отмечали ли Вы снижение зрения в течение последнего времени?	Да, Нет
9	Замечали ли Вы появление повышенной утомляемости и слабости?	Да, Нет
10	Отмечали ли Вы чувство покалывания или болей в ногах или руках?	Да, Нет
11	Не отметили ли Вы, что Ваш гликемический контроль неожиданно ухудшился?	Да, Нет
12	Не стали ли Вы отмечать, что ваша пероральная сахароснижающая терапия стала неэффективна? Доза инсулина, которую Вы применяете, резко возросла?	Да, Нет

Примечание: перечислены возможные признаки (симптомы) сахарного диабета. Постарайтесь выбрать подходящее для Вас описание ощущений.

2.5. Заболевания кожных покровов

Таблица 14

Вопросы для пациентов с заболеваниями кожи, перенесших COVID-19-инфекцию

Table 14

Questions for COVID-19-infected patients with skin disorders

№ п / п	Вопросы	Варианты ответов	
1	Когда возникли у Вас высыпания на коже?	До установления диагноза (не ранее чем за 7 дней)	Да, Нет
		Во время инфекции	Да, Нет
		После инфекции	Да, Нет
2	Где локализовались высыпания?	Нижние конечности	Да, Нет
		Верхние конечности	Да, Нет
		Туловище	Да, Нет
		Волосистая часть головы	Да, Нет
		Иная локализация	Да, Нет
3	Было ли связано возникновение высыпаний с приемом лекарств, назначенных для лечения коронавирусной инфекции?	Да, Нет	
	Если появление высыпаний связано с приемом лекарств, то прошли ли высыпания при отмене препаратов?	Да, Нет	
4	Отмечали ли Вы усиление выпадения волос во время COVID-19-инфекции?	Да, Нет	
5	Отмечали ли Вы усиление выпадения волос в течение 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции?	Да, Нет	
6	Отмечали ли вы поражение ногтевых пластин во время COVID-19-инфекции?	Да, Нет	
7	Продолжили ли Вы лечение основного кожного заболевания во время COVID-19-инфекции? Если «Да», то какое?	Да, Нет	

Хотели бы Вы что-то добавить по сути Ваших жалоб после перенесенного COVID-19, что осталось за рамками предложенной анкеты? Если да, опишите, пожалуйста, в пустом поле.

Благодарим Вас за предоставленные ответы, которые помогут Вам и врачу правильно сфокусироваться на проблемах Вашего здоровья! Распечатайте, пожалуйста, заполненную анкету и покажите ее врачу во время визита.

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.Архипов¹ ✉, З.Р.Айсанов², С.Н.Авдеев^{3,4}

- ¹ 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
- ² 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
- ³ 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
- ⁴ 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 β₂-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 ≥ 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. Arkhipov¹ ✉, Zaurbek R. Aisanov², Sergey N. Avdeev^{3,4}

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

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

³ 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

⁴ 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 β₂-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 условия 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 β_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 ≥ 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 ≤ 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 (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 0,7$ определялось как сохранение ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$ после ингаляции бронходилататора [21]), ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг / м²), дебют БА в позднем возрасте, аспириин-индуцированная БА, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, курение, профессиональные вредности и низкая приверженность лечению (≤ 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 ≥ 300 клеток / мкл [22]);
- ИМТ (БА, ассоциированная с ожирением при ИМТ ≥ 30 кг / м² [23]);
- атопия (положительные аллергические тесты в анамнезе);
- аспирин-индуцированная 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 χ^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, n (%)	672 (21)	617 (19)	1797 (56)	128 (4)
Женщины, %	74,6	68,8	61,9	61,7
Возраст, годы (SD)	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 (SD)	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				
ОФV ₁ , % _{доп.}	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 ОФV ₁ / 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 ОФV ₁ , % (SD)	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, n (SD)	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, n (SD)	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 (≥ 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 β 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); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; АСQ (*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 АСQ, 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 АСQ 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 ОФВ₁. По сравнению с больными, у которых БА контролировалась, величина ОФВ₁ 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,

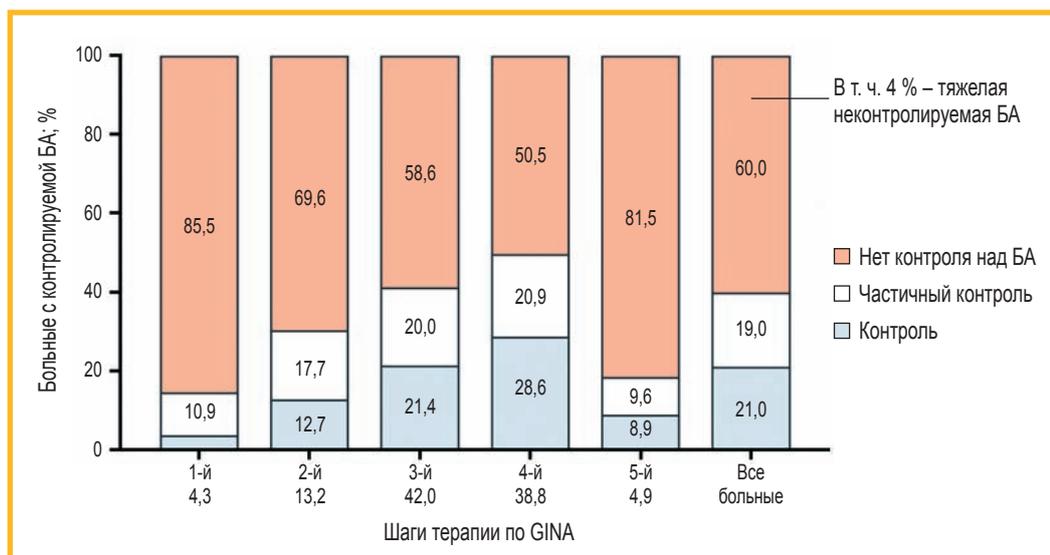


Рис. 1. Контроль над бронхиальной астмой на разных шагах терапии по GINA; %
Примечание: БА – бронхиальная астма; GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме.
Figure 1. Asthma control according to GINA Steps; %

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 ₁ < 60 % _{долж}	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 ₁ / 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 ≤ 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 ≥ 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 ≥ 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 ² , 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; ОФВ₁ – 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).

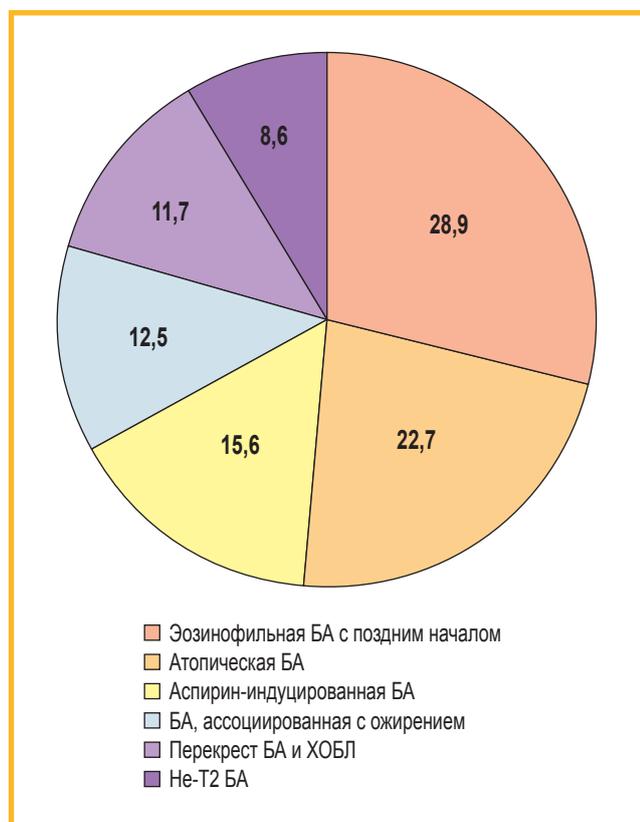


Рис. 2. Фенотипы тяжелой бронхиальной астмы; %
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 2. Severe asthma phenotypes; %

Приверженность терапии

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

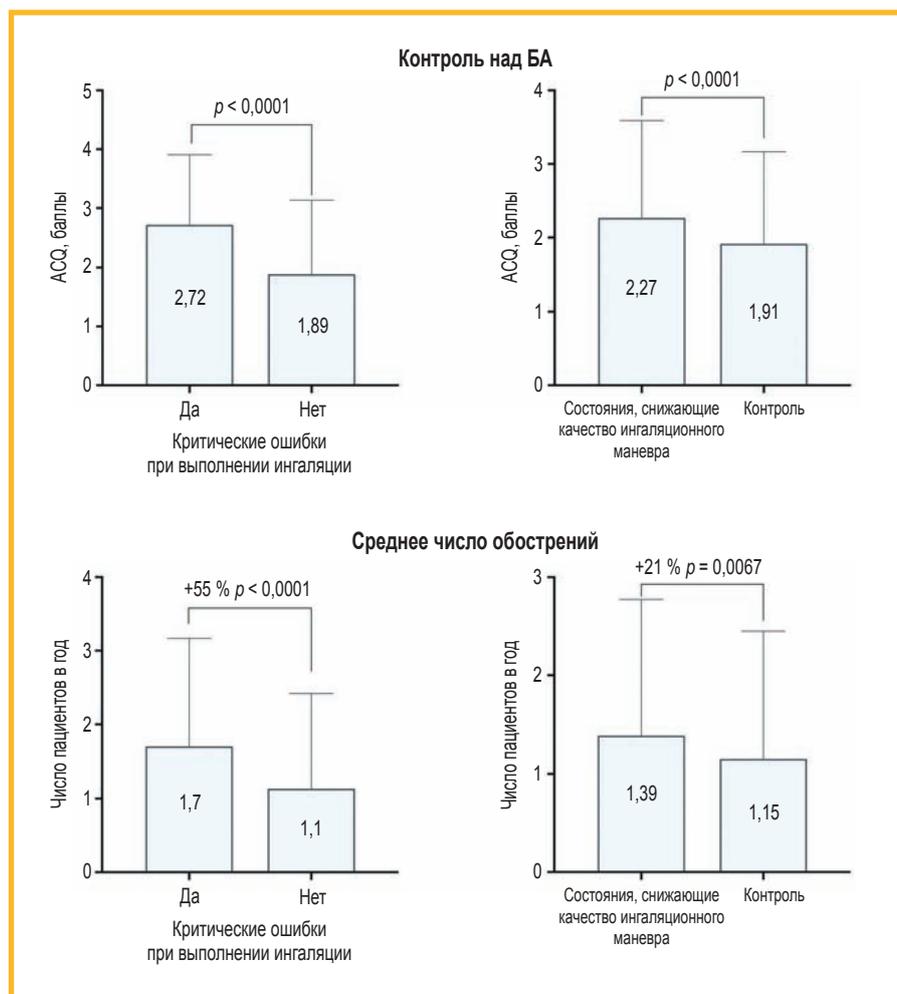


Рис. 3. Влияние критических ошибок при выполнении ингаляций и состояний, при которых потенциально снижается качество ингаляционного маневра, на контроль над бронхиальной астмой и среднее число обострений
Примечание: БА – бронхиальная астма; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю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

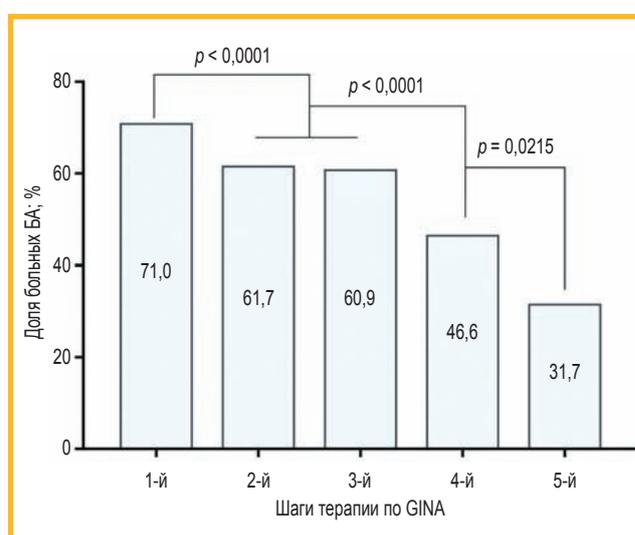


Рис. 4. Доля больных с плохой приверженностью лечению на разных шагах терапии (GINA); %
Примечание: БА – бронхиальная астма; GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме.

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,

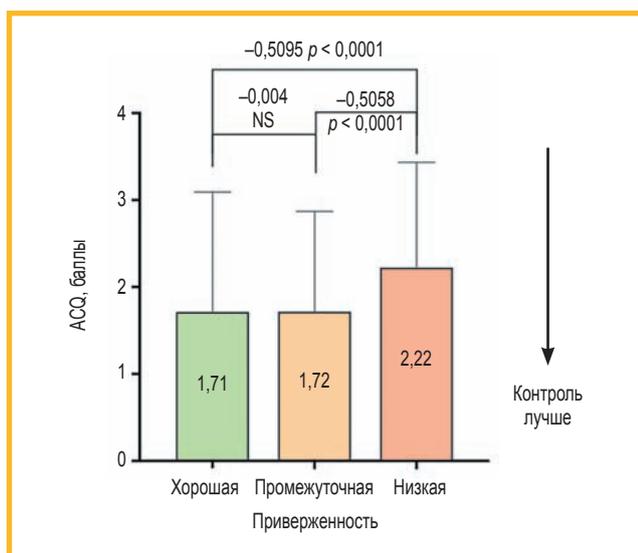


Рис. 5. Приверженность терапии (оценка по шкале TAI-12) и средний уровень контроля над бронхиальной астмой (по опроснику ACQ-5)

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 β₂-агонистов

Table 3
Adherence to therapy depending on the dosing regimen of combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β₂-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 β₂-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 β₂-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 β₂-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 β₂-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 β₂-агонистов (ANOVA для множественных сравнений); *** – *p* = 0,0007 vs фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β₂-агонистов (тест χ²).

Note: *, *p* < 0,05; **, *p* < 0,0001 vs fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β₂-agonists (ANOVA for multiple comparisons); ***, *p* = 0,0007 vs fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β₂-agonists (χ² 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 β₂-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 β₂-агонистов (ANOVA для множественных сравнений); *** – *p* < 0,0001 vs фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β₂-агонистов (тест χ²).

Note: *, *p* < 0,01; **, *p* < 0,0001 vs fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β₂-agonists (ANOVA for multiple comparisons); ***, *p* < 0,0001 vs fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β₂-agonists (χ² test).

ляторов и порошковых ингаляторов с масс-медиан-ным 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-медиан-ным 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-

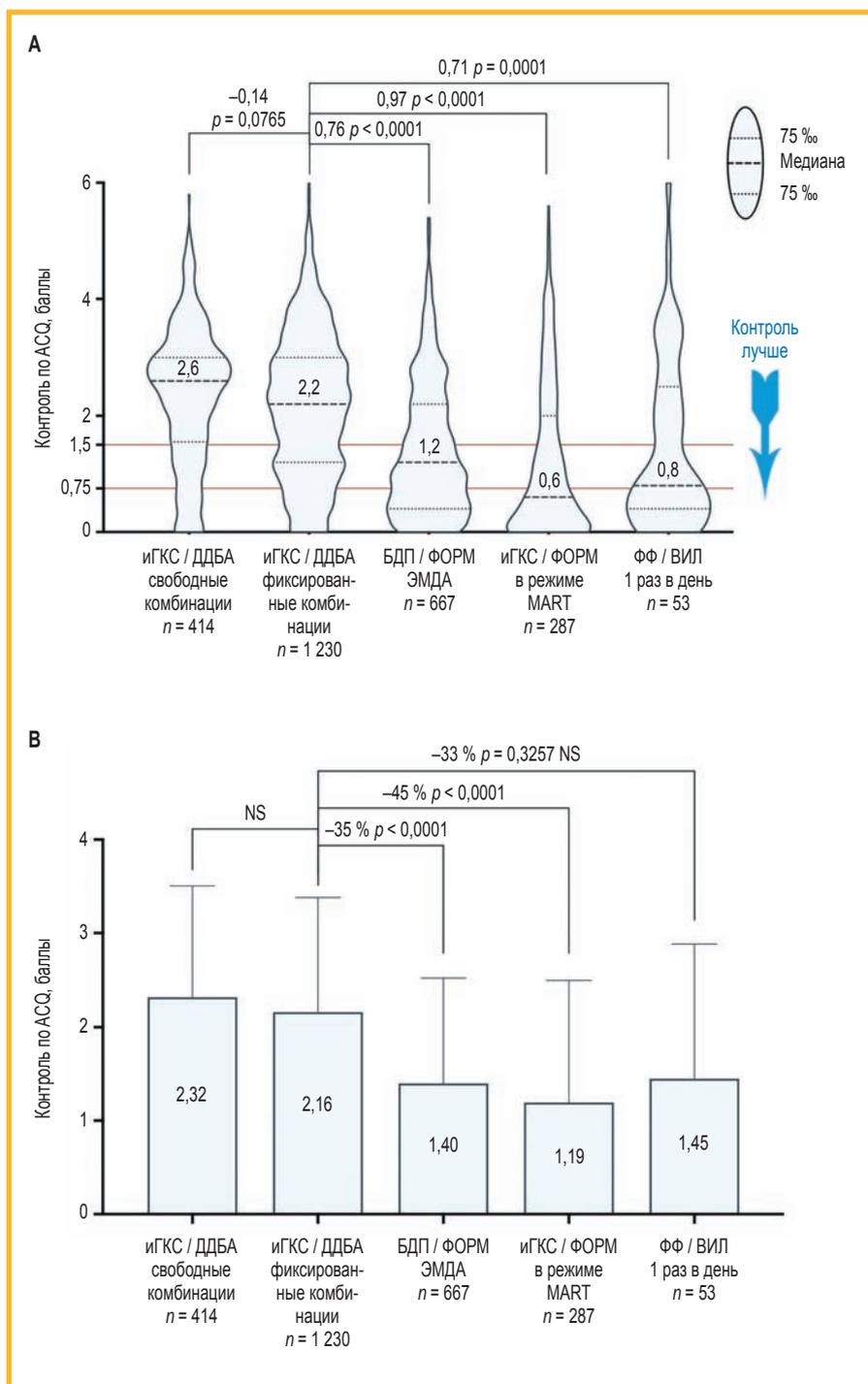


Рис. 6. Влияние различных схем назначения комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β -агонистов на: А – контроль над бронхиальной астмой; В – среднее число обострений

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -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-

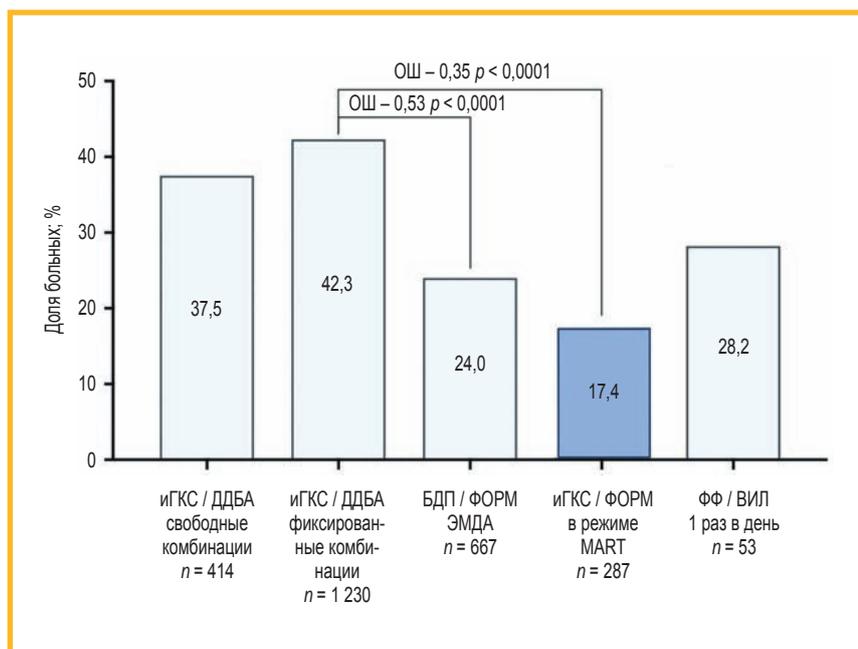


Рис. 7. Доля больных, у которых в ходе проводимой терапии отмечены нежелательные явления; %

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; ФФ – флутиказона фуоат; 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

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.200401-0330C.
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. 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. Brauholtz 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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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.



На правах рекламы

Достигает всех отделов бронхиального дерева¹

Лечит бронхиальную астму и ХОБЛ более эффективно даже у сложных категорий пациентов^{2,3}

Превосходит другие фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА в контроле БА при меньшей стероидной нагрузке^{2,4}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОСТЕР®

Регистрационный номер: ЛСР-000876/09. **Международное непатентованное или группировочное название:** Беклометазон + Формотерол. **Лекарственная форма:** аэрозоль для ингаляций дозированный. **Показания:** Базисная терапия бронхиальной астмы, предусматривающая применение комбинированной терапии (ингаляционный ГКС + β₂-адреномиметик длительного действия): у пациентов, симптомы заболевания которых недостаточно контролируются применением ингаляционных ГКС и β₂-адреномиметиков короткого действия; у пациентов, уже получающих эффективные поддерживающие дозы ингаляционных ГКС и β₂-адреномиметиков длительного действия. ХОБЛ: лечение бронхиальной обструкции у пациентов с тяжелой ХОБЛ (ОФВ1 <50% от его расчетного нормального значения), у которых, несмотря на обычную бронходилатирующую терапию, сохраняются значимые симптомы данного заболевания. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активным и вспомогательным веществам препарата. Детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы (полное содержание раздела см. в инструкции):** Препарат Фостер® предназначен для ингаляционного применения. **Бронхиальная астма. Регулярная терапия.** Рекомендации по режиму дозирования для взрослых (18 лет и старше): По одной или две ингаляции два раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 ингаляции в сутки. **Регулярная терапия и применение по потребности для снятия симптомов астмы.** Рекомендованная доза для регулярной терапии составляет 1 ингаляцию 2 раза в сутки (одна ингаляция утром и вторая ингаляция вечером). В ответ на развитие симптомов астмы пациенты могут провести одну дополнительную ингаляцию препарата Фостер®. Если через несколько минут симптомы сохраняются, следует провести вторую, дополнительную ингаляцию препарата Фостер®. Максимальная суточная доза составляет 8 ингаляций препарата Фостер®. **ХОБЛ.** Рекомендации по режиму дозирования у взрослых 18 лет и старше: 2 ингаляции 2 раза в сутки. **Срок годности:** 20 месяцев. **Условия хранения:** При температуре 2-8 °С в защищенном от солнца месте, вдали от нагревательных приборов. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** Отпускается по рецепту. **ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ!**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие бета-агонисты; БА – бронхиальная астма

1. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23 (3): 137-48. 2. Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2:161-166. 3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Гепле Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фасасов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. II Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 20-30. 4. Terzano C. et al. // Respir. Res. 2012, 13:112.(4)

Foster – 05.07.21-RUS

Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики

О.Н.Титова, Н.А.Кузубова, Д.Б.Склярова ✉, М.А.Петрова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности бенрализумаба у пациентов с эозинофильным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) в условиях реальной клинической практики после 1 года терапии. **Материалы и методы.** На фоне терапии бенрализумабом дважды обследованы больные ($n = 13$; средний возраст – $55,44 \pm 7,18$ года) эозинофильной ТБА – до начала лечения и через 1 год терапии бенрализумабом. Оценивались жалобы, анамнез, проводимая терапия, абсолютные значения содержания эозинофилов в крови, показатели спирометрии и опросника по контролю над бронхиальной астмой (БА) (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5). **Результаты.** В анализе крови у всех пациентов исходно отмечена выраженная эозинофилия ($577,5 \pm 356,4$ клеток / мкл). Через 1 год использования бенрализумаба количество эозинофилов снизилось на 96,15 %. На фоне терапии показатель ACQ-5 снизился с $1,63 \pm 0,62$ до $0,73 \pm 0,41$ балла, что соответствовало достижению контроля над БА. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличился на 23 %. Число обострений снизилось на 58,09 %. До терапии бенрализумабом 12 (92,31 %) пациентов ежедневно принимали пероральные глюкокортикостероиды (оГКС) ($10,00 \pm 2,17$ мг преднизолона). С течением времени у всех обследованных отмечено снижение ночных и дневных симптомов и использования оГКС. У 5 (38,46 %) пациентов удалось добиться полной отмены, у 7 (53,84 %) – снижения дозы оГКС. **Заключение.** При включении бенрализумаба в терапию эозинофильного фенотипа ТБА значительно снижается уровень эозинофилов в крови, что опосредует улучшение контроля над БА, увеличение ОФВ₁, сокращение числа обострений и уменьшение потребности в использовании оГКС. У пациентов, получающих препарат, необходим тщательный контроль над развитием нежелательных явлений терапии в долгосрочном периоде.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, эозинофильное воспаление, биологическая терапия, бенрализумаб.

Конфликт интересов: Титова О.Н. – чтение лекций для компаний *Boehringer Ingelheim*, *Sanofi*, ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалз». Кузубова Н.А. – чтение лекций для компаний *Boehringer Ingelheim*, *Sanofi*, ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалз». Склярова Д.Б. – чтение лекций для компании *Boehringer Ingelheim*. Петрова М.А. – чтение лекция для компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Благодарности. Статья опубликована при поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Финансирование. Данное исследование не имело спонсорской поддержки.

Добровольное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б., Петрова М.А. Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 628–634. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634

The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice

Olga N. Titova, Natalia A. Kuzubova, Daria B. Sklyarova ✉, Maria A. Petrova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Abstract

To evaluate the effectiveness of benralizumab in patients with the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice after a year of therapy. **Methods.** During Benralizumab therapy, 13 patients with severe eosinophilic asthma (average age – 55.44 ± 7.18 years old) were examined twice: before the treatment and after 1 year of benralizumab therapy. The assessment included collection of complaints, medical history, current therapy, Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) test, absolute blood count of eosinophils, spirometry. **Results.** All patients initially had pronounced eosinophilia of 577.5 ± 356.4 cells/μl. After 1 year of using benralizumab, the eosinophil count decreased by 96.15%. During therapy, the ACQ-5 index decreased from 1.63 ± 0.62 to 0.73 ± 0.41 in the study patients, which corresponded to the achievement of asthma control. The forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) increased by 23 %. The number of exacerbations decreased by 58.09%. 12 (92.31%) patients were on oral corticosteroids (OCS) (10 ± 2.17 mg of prednisolone daily) before benralizumab therapy. All subjects noted a decrease in night and day symptoms over time and were able to reduce the use of OCS. 5 (38.46%) patients achieved complete elimination of daily OCS use, 7 (53.84%) patients were able to reduce their daily OCS dose. **Conclusion.** Benralizumab therapy as an add-on maintenance treatment in patients with eosinophilic phenotype of severe asthma contributes to a significant decrease in peripheral blood eosinophils, which mediates an improvement in asthma control, an increase in FEV₁, a reduction in the number of exacerbations, and a decrease in the need for the OCS usage. Careful monitoring of long-term adverse events is necessary during treatment with benralizumab.

Key words: severe asthma, eosinophilic inflammation, biological therapy, benralizumab.

Conflict of interest. Titova O.N. – lecturing for *Boehringer Ingelheim, Sanofi, PLC “AstraZeneca Pharmaceuticals”, Chiesi Pharmaceuticals LLC.* Kuzubova N.A. – lecturing for *Boehringer Ingelheim, PLC “AstraZeneca Pharmaceuticals”, Chiesi Pharmaceuticals LLC.* Sklyarova D.B. – lecturing for *Boehringer Ingelheim.* Petrova M.A. – lecturing for *PLC “AstraZeneca Pharmaceuticals”.*

Acknowledgments. The article was published with the support of PLC “AstraZeneca Pharmaceuticals”.

Funding. This work was a non-sponsored initiative.

Voluntary informed consent. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Petrova M.A. The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 628–634 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634

Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди взрослого населения Российской Федерации составляет 6–6,9 % [1]. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, доля тяжелой БА (ТБА), связанной со значительным снижением качества жизни и повышенными расходами на лечение, составляет 3–10 % [2, 3]. Более 50 % смертей, ассоциированных с БА, регистрируются именно среди пациентов с ТБА в анамнезе [4]. По крайней мере у 50 % пациентов с ТБА определяется высокий уровень эозинофилов в периферической крови, коррелирующий с количеством обострений и серьезными ограничениями воздушного потока [5].

Эозинофилы содержат основные эозинофильные протеины (главный щелочной и эозинофильный катионный протеины, эозинофильные пероксидазы и нейротоксин), ферменты (коллагеназу, эластазу, катепсин, миелопероксидазу и т. д.), эйкозаноиды и ряд цитокинов [6]. Дегрануляция эозинофилов в легочной ткани приводит к высвобождению их содержимого, способствующего как прямому, так и опосредованному повреждению дыхательных путей. Лейкотриены вызывают тяжелую бронхоконстрикцию, индуцируя выработку гистамина и активируя базофилы и тучные клетки [7]. Эозинофильный катионный протеин обладает цитотоксическим эффектом в отношении эпителиальных, тучных, гладкомышечных клеток и фибробластов [8]. Активные формы кислорода, генерируемые эозинофильными пероксидазами, индуцируют окислительный стресс и последующую гибель клеток путем апоптоза и некроза. Эозинофильный нейротоксин опосредует развитие гиперреактивности бронхиального дерева благодаря воздействию на иннервацию мышц [6]. Цитокины эозинофилов, такие как трансформирующий фактор роста (*Transforming growth factor* – TGF- α и - β), являются частью механизма секреции муцина и формирования фиброза бронхиальной стенки [6, 8].

Функциональная активность эозинофилов реализуется при участии интерлейкина (IL)-5, который высвобождается Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа (Th2-клетками) и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (IL-C2). Th2-клетки стимулируются главным образом аллергенами окружающей среды, в то время как IL-C2 активируются вследствие контакта с патогенами или повреждения эпителия [9]. Помимо активации эозинофилов, IL-5 участвует в их пролиферации, дифференцировке и выживании путем связывания с рецептором IL-5, расположенным на поверхности эозинофилов и базофилов. Рецеп-

тор IL-5 представляет собой гетеродимер, содержащий 1 α -субъединицу (IL-5RA) и 1 β -субъединицу, также обнаруженную в рецепторах к IL-3 и GM-CSF [10].

За последние несколько лет в лечении эозинофильной ТБА произошли значительные успехи благодаря новым таргетным биологическим методам лечения [11]. В настоящее время существуют 3 анти-IL-5 / IL-5R моноклональных антитела – меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб. При приеме меполизумаба и реслизумаба у пациентов с БА блокируется циркулирующий IL-5, предотвращается его адгезия к рецептору IL-5R на эффекторных клетках, главным образом – эозинофилах, таким образом снижаются эозинофилопоз и эозинофилия периферической крови, но не устраняется эозинофилия в дыхательных путях [12]. Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулина (Ig) G1/ κ , которое связывается с α -субъединицей IL-5RA на поверхности эозинофилов, базофилов и клеток IL-C2 через его Fab-домен с высокой аффинностью и специфичностью, предотвращая связывание IL-5 со своим рецептором и ингибируя дифференцировку и созревание эозинофилов в костном мозге [13]. Кроме того, бенрализумаб может связываться через свой афукозилированный Fc-домен с участком R1Pa Fc-рецептора, экспрессируемым на поверхности естественных клеток-киллеров, макрофагов и нейтрофилов, тем самым индуцируя антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (*Antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC) как эозинофилов крови, так и резидентных эозинофилов в тканях, что способствует более выраженному истощению тканевых эозинофилов. Введение бенрализумаба приводит к резкому снижению количества эозинофилов в крови, мокроте, слизистой оболочке дыхательных путей и костном мозге [14, 15].

Описанный механизм действия бенрализумаба позволил успешно его использовать у пациентов с эозинофильной ТБА. При этом улучшается контроль над заболеванием, снижается частота обострений, улучшается функция легких [14, 15]. Кроме того, при терапии бенрализумабом на > 75 % снижается доза принимаемых системных глюкокортикоидов (ГКС) [14].

Целью исследования явилась оценка эффективности бенрализумаба у пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА в условиях реальной клинической практики после 1 года применения биологической терапии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница». Обследованы больные эозинофильной ТБА ($n = 13$: 5 (38,46 %) мужчин, 8 (61,54 %) женщин; средний возраст – 31–72 ($55,44 \pm 7,18$) года), получавших бенрализумаб в течение 1 года. Обследование проводилось амбулаторно дважды – до начала лечения и через 1 год терапии бенрализумабом.

Критерии включения:

- установленный > 1 года назад диагноз БА;
- использование высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами и / или пероральными ГКС (оГКС);
- эозинофилия крови (количество эозинофилов ≥ 300 кл. / мкл) в анамнезе за последние 12 мес.;
- ≥ 2 обострений в течение последнего года.

Критерии исключения:

- клинически значимая сопутствующая патология;
- перенесенные хирургические вмешательства на органах грудной клетки;
- острый инфаркт миокарда;
- острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

На момент включения в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

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

Оценивались жалобы, анамнез, проводимая терапия.

Для определения уровня контроля над БА использовался опросник по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – АСQ-5). Каждому из пунктов опросника присваивалось значение по 7-балльной шкале (0 – хороший контроль, 6 – плохой контроль). Общий балл по АСQ-5 вычислялся как среднее арифметическое для 5 ответов:

- < 0,5–0,75 – хороший контроль;
- 0,75–1,5 – частичный контроль;
- > 1,5 – неконтролируемая БА.

По данным общеклинического анализа крови оценивалось содержание эозинофилов в абсолютном значении. Забор крови осуществлялся из периферической вены. Исследование полученных образцов осуществлялось при помощи гематологического анализатора *Systex XT-4000i* (*Roche Diagnostics*, Германия).

Спирометрия проводилась на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких *Masterscreen* (*Erich Jaeger*, Германия). Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных *Р.Ф. Клементом* и *Н.А. Зильбером*. Для бронходилатационного теста использовалась ингаляция 400 мкг вентолина с помощью дозированного аэрозольного ингалятора. Повторное исследование показателей спирометрии осуществлялось через 20 мин после ингаляции вен-

толина. Оценивался объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$).

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа *Statistica for Windows 7,0*. Предварительно оценивалось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t -критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки проводилось с помощью описательной статистики.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В анализе крови у всех пациентов исходно отмечена выраженная эозинофилия – $577,5 \pm 356,4$ (300–1 600) клеток / мкл. Через 1 год использования бенрализумаба у 11 (84,61 %) пациентов не выявлено эозинофилов в крови, у 2 определен уровень 100 клеток / мкл, что соответствовало уменьшению выраженности эозинофилии на 96,15 % (рис. 1).

На фоне терапии бенрализумабом у наблюдаемых пациентов показатель АСQ-5 снизился с $1,63 \pm 0,62$ (неконтролируемая БА) до $0,73 \pm 0,41$ балла, что соответствовало достижению контроля над заболеванием.

При включении в исследование показатель $ОФВ_1$ у пациентов составлял 37–59 % ($49,0 \pm 15,4$ %). Через 1 год терапии у всех больных продемонстрировано увеличение этого показателя до $60,28 \pm 12,3$ % (рис. 2).

До начала лечения бенрализумабом у пациентов наблюдались ежегодные обострения БА (до 5 раз

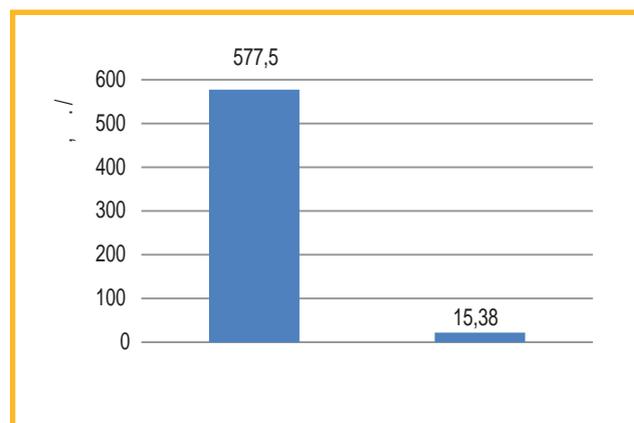


Рис. 1. Динамика количества эозинофилов крови у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Figure 1. Change of eosinophils count from baseline in patients with severe asthma after 1 year of Benralizumab therapy

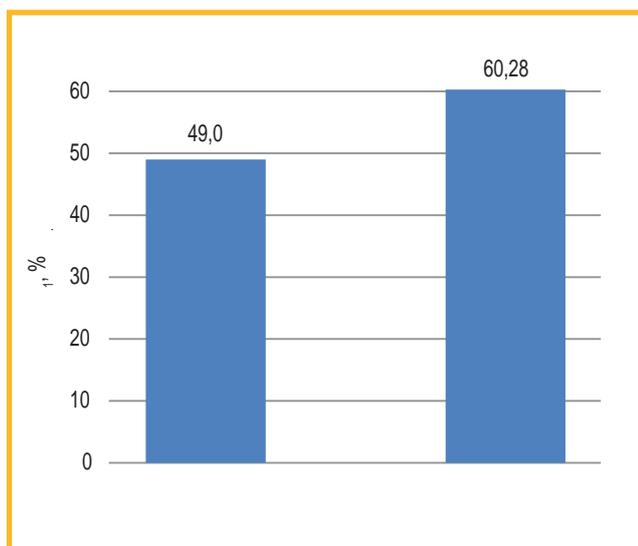


Рис. 2. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 2. Change of forced expiratory volume in 1 second from baseline in patients with severe asthma after 1 year of Benralizumab therapy

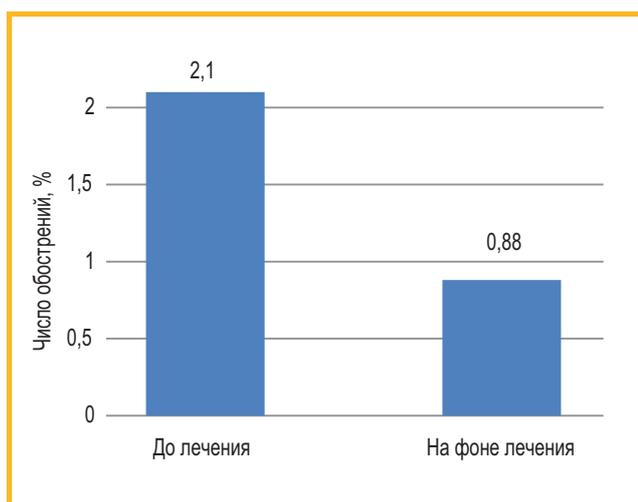


Рис. 3. Динамика числа обострений у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Figure 3. Change of exacerbation rate from baseline in patients with severe asthma after 1 year of Benralizumab therapy

в год), при которых требовалось стационарное лечение. На фоне терапии число обострений снизилось на 58,09 % (рис. 3). У 5 (38,46 %) пациентов на фоне лечения в период наблюдения обострения отсутствовали.

До терапии бенрализумабом 12 (92,31 %) пациентов принимали оГКС (10,00 ± 2,17 мг преднизолона ежедневно). У всех обследуемых отмечено снижение ночных и дневных симптомов с течением времени и использования оГКС (рис. 4). Так, у 5 (38,46 %) пациентов удалось добиться полной отмены оГКС, у 7 (53,84 %) – снижения дозировки.

При проведении исследования в течение 1 года ни у одного наблюдаемого пациента с ТБА не обнаружены нежелательные явления (НЯ).

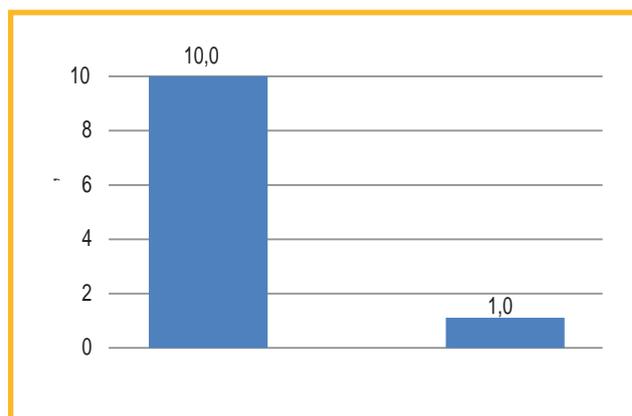


Рис. 4. Динамика снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Примечание: оГКС – пероральные глюкокортикостероиды.

Figure 4. Change of the oral glucocorticosteroids dosage from baseline in patients with severe asthma after 1 year of Benralizumab therapy

Обсуждение

Основу фармакологического эффекта бенрализумаба составляет его способность ингибировать дифференцировку и созревание эозинофилов в костном мозге, а также вызывать апоптоз эозинофилов крови и тканей [9]. В литературе сообщается о почти полном их истощении на фоне терапии в мокроте и тканях (90 и 96 % соответственно) [16]. По данным 2 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что при как внутривенном введении однократных возрастающих доз (0,0003–3 мг / кг), так и подкожном введении доз 25–200 мг бенрализумаба быстро снижалось число эозинофилов – практически до 0 уже к концу 1-х суток [17, 18]. По данным одного из первых исследований в условиях реальной клинической практики по оценке терапевтического эффекта бенрализумаба при эозинофильной ТБА продемонстрировано снижение количества эозинофилов в крови (с 814,7 ± 292,3 клеток / мкл в исходном состоянии до 51,3 ± 97,5 клеток / мкл) уже через 4 нед. после первой инъекции [19]. Результаты исследования согласуются с таковыми в опубликованных исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, по данным которых через 1 год терапии продемонстрирована эозинофильная деплеция до 96,15 % клеток.

Уменьшение показателя АСQ-5 у наблюдаемых пациентов на фоне терапии свидетельствовало о достижении контроля над заболеванием, чему способствовало уменьшение степени бронхиальной обструкции, что отражает динамика ОФВ₁. Влияние бенрализумаба на ОФВ₁ показано по данным исследований как в условиях реальной клинической практики, так и РКИ. В исследовании SIROCCO разница между ОФВ_{1,исх.} и ОФВ₁ через 6 мес. составила 0,291 л ($p < 0,001$), в исследовании CALIMA – 0,116 л ($p = 0,0102$) [14, 15]. A.Renner et al. показано, что бенрализумаб оказывает довольно быстрое и эффективное улучшение ОФВ₁ после 24 ч введения препарата у пациентов с эозинофильной ТБА с дальнейшими улучшениями через 1 нед. терапии [20]. C.Pelaia et al.

продемонстрировано увеличение $ОФВ_1$ примерно на 0,4 л через 3 мес. терапии с последующим ростом между 3-м и 6-м месяцами лечения [19].

По данным клинических исследований CALIMA и SIROCCO продемонстрировано снижение частоты обострений БА при приеме бенрализумаба на 28 и 51 % соответственно в следующем режиме: первые 3 инъекции – каждые 4 нед., в дальнейшем – каждые 8 нед. [14, 15].

По данным исследования *J.E.Kavanagh et al.* (2021) ($n = 131$) выявлено снижение числа обострений БА с $4,92 \pm 3,35$ до $1,34 \pm 1,71$ в год, у 57 % не зафиксировано ни одного обострения за 1 год терапии бенрализумабом [21], при этом удалось снизить число обострений БА на 58,09 %, у 38,46 % больных не зафиксировано ни одного эпизода обострения БА.

При терапии бенрализумабом опосредовано снижение дозы оГКС, поскольку после 28-недельного периода у 50 % пациентов удалось полностью прекратить прием оГКС без ухудшения контроля над БА, что было продемонстрировано по результатам клинического исследования III фазы ZONDA [22]. Медиана снижения суточной дозы оГКС в группах бенрализумаба к концу лечения составила 75 %_{исх.} Кроме того, у 39,3 % пациентов, получавших препарат, достигнуто 90%-ное снижение дозы оГКС.

По данным РКИ [14, 15], наиболее частыми НЯ при приеме бенрализумаба являются ухудшение течения БА (13 % – в исследовании SIROCCO и 14 % – в исследовании CALIMA) и назофарингит (12 и 20 % в исследованиях SIROCCO и CALIMA соответственно). После инъекции препарата существует повышенный риск возникновения головной боли, пирексии и местных реакций по сравнению с таковыми у пациентов группы плацебо [23]. Частота других НЯ, таких как гиперчувствительность, ринит, инфекция верхних дыхательных путей, грипп, тошнота, кашель, боль в спине и артралгия, сопоставима с таковыми у пациентов, получавших бенрализумаб и плацебо [14, 15]. Сопоставимые результаты по безопасности и переносимости в течение 2-го года, аналогичные наблюдаемым на 1-м году терапии, получены у лиц, принимавших участие в исследованиях SIROCCO, CALIMA или ZONDA [24].

В настоящее время определенность возникновения потенциальных негативных последствий долгосрочной деплеции циркулирующих и тканевых эозинофилов отсутствует. Результаты комплексного анализа показателей, полученных примерно у 1 600 пациентов с БА (около 1 000 из которых подвергались воздействию бенрализумаба непрерывно в течение 2 лет) и примерно у 2 700 больных хронической обструктивной болезнью легких (с воздействием в течение примерно 1 года), свидетельствуют о том, что при истощении эозинофилов при лечении бенрализумабом риск инфекций не увеличивается [25]. Однако обращают на себя внимание ряд исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, по данным которых продемонстрировано, что терапия бенрализумабом не оказывает влияния на частоту обострений БА инфекционного

характера [26, 27]. По данным *G.Scioscia et al.*, после 24 нед. лечения пациенты ($n = 3$) сообщили о легких обострениях (максимум 2 – у 1 пациента), не требующих применения оГКС и не приводящих к улучшению функции легких с течением времени [26]. В большинстве случаев это были инфекционные обострения, которые возникали в зимние месяцы и разрешались после соответствующей терапии антибактериальными препаратами. *S.M.Poznanski et al.* зафиксировано большое количество неэозинофильных обострений инфекционного происхождения у получавших бенрализумаб [27]. Известно, что эозинофилы могут играть определенную роль в защите от бактериальных и вирусных патогенов. Так, эозинофильный катионный протеин и эозинофильная пероксидаза способны оказывать цитотоксический эффект в отношении бактерий, а также участвовать в защите от вирусов, гелиминтов и опухолевых клеток [6].

По результатам исследований показано, что частота злокачественных новообразований у пациентов, постоянно получавших бенрализумаб с начала контролируемого периода лечения до конца периода наблюдения (до 2 лет), составила 8 (0,8 %) из 1 030 больных и в целом была аналогична таковой в группе плацебо [14, 15].

Поскольку опасения потенциального риска возникновения НЯ вследствие деплеции эозинофилов существовали, то было необходимо исследование долгосрочной безопасности. В связи с этим исходные пациенты подгруппы SIROCCO / CALIMA продолжили находиться под наблюдением в рамках исследования по эффективности и безопасности MELTEMI (NCT02808819) [28]*.

Во время расширенной фазы исследования MELTEMI частота развития НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) не превышала таковую в группах плацебо в опорных исследованиях III фазы. Частота развития серьезных инфекций, гиперчувствительности, иммуногенности и злокачественных новообразований была низкой во всех группах лечения, летальных исходов во время основного периода терапии не зафиксировано. В рамках открытого периода среди пациентов, получавших бенрализумаб каждые 8 нед., наиболее часто регистрировались такие НЯ, как назофарингит, БА, головная боль и бронхит [28]*, что подтверждает хорошую изученность профиля безопасности препарата бенрализумаб.

В отношении вторичных конечных точек применение бенрализумаба способствовало снижению частоты обострений БА, аналогичному таковой, наблюдаемой в исследованиях III фазы SIROCCO, CALIMA, ZONDA и BORA, при этом ежегодная частота обострений БА (AAER) оставалась низкой на протяжении 5 лет терапии [28].

Согласно предшествующим исследованиям, у пациентов с концентрацией эозинофилов в крови ≤ 300 клеток на ≥ 1 мл, которые получали иГКС в высоких дозах, показатель AAER снизился с 3,1 обострения в год до проведения терапии до 0,5 обострения в год с последующим снижением до 0,2 в год

* Bourdin A. et al. Integrated safety and efficacy among patients with severe asthma receiving benralizumab for up to five years. ATS 2021 Annual Meeting. Oral presentation. A1205 [abstract].

к 4-му году открытого исследования. В одной и той же группе лечения не испытывали обострений БА 59 % пациентов в течение 4 лет открытого периода (исследования BORA и MELTEMI), ≥ 75 % пациентов не испытывали обострений каждый год. В последний год исследования 87 % пациентов не испытывали обострений заболевания [28].

Кроме того, по данным 2 крупных международных регистров ТБА ISAR и US CHRONICLE (NCT 03373045), безопасность терапии (включая случаи злокачественных новообразований) оценивается в рамках ряда биологических и небологических методов лечения БА для пациентов с ТБА с ожидаемым общим числом пациентов $> 14\ 000$ при полном наборе и сроках наблюдения ≥ 5 лет [28].

Заключение

При включении бенрализумаба в терапию эозинофильного фенотипа ТБА значительно снижается количество эозинофилов в крови, что опосредует улучшение контроля над БА, увеличение ОФВ₁, сокращение числа обострений и уменьшение потребности в использовании оГКС. У пациентов, получающих терапию препаратом бенрализумаб, риск возникновения НЯ в долгосрочном периоде сопоставим с таковым у получающих плацебо при сохраняющемся профиле эффективности.

Литература / References

- Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N. Cross-sectional study on asthma insights and management in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): 430–436. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4180.
- Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Padilla-Galo A., Levy-Abitbol R.C., Oliveira C. et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 184. DOI: 10.1186/s12890-020-01220-9.
- Levy M.L. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe.* 2015; 11 (1): 14–24. DOI: 10.1183/20734735.008914.
- Pavord I.D. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (Suppl.): S143–149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
- Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию. *Гематология и трансфузиология.* 2012; 57 (1): 30–36. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/eozinofil-sovremennyy-vzglyad-na-kinetiku-strukturu-i-funktsiyu/viewer> / Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitsky V.V. et al. Eosinophil: a modern concept of the kinetics, structure, and function. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2012; 57 (1): 30–36. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/eozinofil-sovremennyy-vzglyad-na-kinetiku-strukturu-i-funktsiyu/viewer> (in Russian).
- Wenzel S.E. Inflammation, leukotrienes and the pathogenesis of the late asthmatic response. *Clin. Exp. Allergy.* 1999; 29 (1): 1–3. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00486.x.
- Wen T., Rothenberg M.E. The regulatory function of eosinophils. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4 (5). DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0020-2015.
- Matuchi A., Maggi E., Vultaggio A. Eosinophils, the IL-5/IL-5Ra axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. *Respir. Med.* 2019; 160: 105819. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105819.
- Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (4): 353–365. DOI: 10.1080/17476348.2020.1718495.
- Patel S.S., Casale T.B., Cardet J.C. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018; 18 (7): 747–754. DOI: 10.1080/14712598.2018.1492540.
- Bakakos A., Rovina N., Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to anti-IL-5 and anti-IL-5R therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 3969. DOI: 10.3390/ijms22083969.
- Hambly N., Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (1): 87–94. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000007.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Ghazi A., Trikha A., Calhoun W.J. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012; 12 (1): 113–118. DOI: 10.1517/14712598.2012.642359.
- Pham T.H., Damera G., Newbold P., Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir. Med.* 2016; 111: 21–29. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.003.
- Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 879–890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
- Pelaia C., Busceti M.T., Vatrella A. et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 58: 101830. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101830.
- Renner A., Marth K., Patocka K. et al. Benralizumab rapidly improves asthma control in Austrian real-life severe eosinophilic asthmatics. *Allergy.* 2020; 75 (12): 3272–3275. DOI: 10.1111/all.14441.
- Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J. et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest.* 2021; 159 (2): 496–506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
- Liu W., Ma X., Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (22): e15868. DOI: 10.1097/MD.00000000000015868.
- Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M. et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
- Bourdin A., Shaw D., Menzies-Gow A. et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. *J. Asthma.* 2021; 58 (4): 514–522. DOI: 10.1080/02770903.2019.1705333.
- Scioscia G., Carpagnano G.E., Quarato C.M.I. et al. Effectiveness of benralizumab in improving the quality of life of severe eosinophilic asthmatic patients: our real-life experience. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 631660. DOI: 10.3389/fphar.2021.631660.
- Poznanski S.M., Mukherjee M., Zhao N. et al. Asthma exacerbations on benralizumab are largely non-eosinophilic. *Allergy.* 2021; 76 (1): 375–379. DOI: 10.1111/all.14514.
- Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.

Поступила: 10.09.21

Принята к печати: 14.09.21

Received: September 10, 2021

Accepted for publication: September 14, 2021

Информация об авторах / Authors Information

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>; SPIN-код: 4801-4985)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>; SPIN-code: 4801-4985)

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>; SPIN-код: 4461-0180)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>; SPIN-code: 4461-0180)

Склярова Дарья Борисовна — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 417-36-97; e-mail: darya_sklyarova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>)

Daria B. Sklyarova, Candidate of Medicine, Researcher of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 417-36-97; e-mail: darya_sklyarova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>)

Петрова Мария Анатольевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 417-36-92; e-mail: map1946@rambler.ru

Maria A. Petrova, Doctor of Medicine, Professor, Leading researcher of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 417-36-92; e-mail: map1946@rambler.ru

Участие авторов

Титова О.Н. — разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Кузубова Н.А. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных

Петрова М.А. — сбор и обработка материала

Склярова Д.Б. — статистическая обработка, подготовка статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Titova O.N. — development of the research concept, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article

Kuzubova N.A. — development of the research design, analysis and interpretation of the obtained data

Petrova M.A. — data collection and processing

Sklyarova D.B. — statistical analysis, preparation of the article.

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ФАЗЕНРА — препарат, снижающий эозинофильное воспаление у пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой уже в 1-й день терапии, позволяющий полностью отказаться от приема сГКС и не иметь обострений ко 2-му году терапии¹⁻⁴

Фазенра
(бенрализумаб) 30 мг, раствор для подкожного введения

С ПРИЦЕЛОМ
НА НОЛЬ

- **НОЛЬ** обострений у **74%** пациентов (на 2-й год терапии)^{3*}
- **НОЛЬ** системных ГКС у **52%** пациентов^{4#}
- **НОЛЬ** эозинофилов в периферической крови (медиана) с 1-го дня терапии^{2~}

ФАЗЕНРА (бенрализумаб 30 мг). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019. (переоформлено 26.02.2021) Торговое наименование: Фазенра. Международное непатентованное наименование: бенрализумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: один шприц содержит: действующее вещество: бенрализумаб 30 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 1,4 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат 2,3 мг, α,α-трегалозы дигидрат 95 мг, полисорбат 20 (растительного происхождения) 0,06 мг, вода для инъекций приблизительно 910 мг. Показания к применению: тяжелая бронхиальная астма с эозинофильным фенотипом у взрослых пациентов в качестве дополнительной поддерживающей терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к бенрализумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. С осторожностью: беременность и период грудного вскармливания, пациенты с повышенным риском развития гельминтных инвазий. Способ применения и дозы: для подкожного введения. Рекомендуемая доза препарата Фазенра составляет 30 мг. Препарат необходимо вводить один раз в 4 недели (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 недель. Если инъекция препарата пропущена в запланированное время, следует ее выполнить как можно быстрее; двойная доза в связи с пропуском препарата не может быть назначена. Применение у особых групп пациентов: безопасность и эффективность бенрализумаба у пациентов младше 18 лет не были установлены. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие: В клинических исследованиях с участием пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и эозинофильным фенотипом наиболее часто отмечаемыми побочными реакциями были головная боль и фарингит. В плацебо-контролируемых исследованиях реакции в месте введения (такие как боль, эритема, кожный зуд, папула) имели место у 2,2% пациентов, получавших бенрализумаб в рекомендованной дозе, и у 1,9% пациентов в группе плацебо. Побочные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). Полный перечень побочных действий читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 26.02.2021). Особые указания: препарат Фазенра не предназначен для лечения обострения бронхиальной астмы. После начала применения препарата Фазенра не следует резко отменять пероральные глюкокортикостероиды. Реакции гиперчувствительности: После введения препарата Фазенра отмечались реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница, папулезная крапивница, кожная сыпь). Эти реакции обычно могут развиваться в течение нескольких часов после введения препарата Фазенра, однако, в некоторых случаях реакции развиваются позже (слыся несколько дней). При симптомах реакции гиперчувствительности пациенту следует прекратить применение препарата Фазенра. Паразитарные инвазии (гельминтозы): Пациенты с гельминтозами были исключены из клинических исследований. Вероятность изменения реакции организма на гельминтоз при введении препарата Фазенра не установлена. Перед началом применения препарата Фазенра необходимо провести лечение ранее выявленного гельминтоза. Если паразитарная инвазия развилась на фоне применения препарата Фазенра, и пациент не отвечает на применение противогельминтных средств, необходимо прекратить лечение препаратом Фазенра до разрешения паразитарной инвазии. Иммуногенность: антитела к исследуемому препарату были обнаружены у 107 из 809 (13%) пациентов, получавших препарат Фазенра по рекомендованной схеме в течение 48 и 56 недель. У большинства пациентов с наличием антител были выявлены нейтрализующие антитела. Данные о наличии связи между образованием антител к препарату и эффективностью и безопасностью препарата не получены. Условия хранения: При температуре от 2 до 8°C. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Полную информацию читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 26.02.2021).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ДДБА — длительно действующие β2-агонисты; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ГКС — глюкокортикостероиды.

* Исследование BORA: были включены пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥300 клеток/мкл (N=1046). # Исследование ZONDA: пациенты получали терапию высокими дозами ИГКС/ДДБА и терапию сГКС в течение ≥6 месяцев до включения в исследование, исходно уровень эозинофилов крови ≥150 клеток/мкл (N=220). Только пациентам с оптимизированной исходной дозой системных ГКС ≤12,5 мг удалось достичь снижения дозы системных ГКС на 100% в ходе исследования. ~ Когорта 1 (однократное внутривенное введение): бенрализумаб 1 мг/кг в виде внутривенной инфузии или плацебо в день 0 (n=13). Когорта 2 (многократное введение в виде подкожных инъекций): бенрализумаб 100 мг подкожно, 200 мг подкожно или плацебо в режиме дозирования каждые 4 недели в день 0, 28 и 56 (n=14).

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра (бенрализумаб 30 мг), с учетом изменений № 1. Регистрационное удостоверение ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 26.02.2021). 2. Lavolette M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 1086-1096. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020. 3. Busse WW, et al. Long-term safety of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. Lancet Respir Med. 2019;7:46-59. 4. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral corticosteroid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017;376:2448-58.

Importance of antiviral H₂S in treatment protocols for COVID-19

Ed J. van Hezik 

Non-profit working group Waterfront at Sea: 2235TD-10 Valkenburg ZH, The Netherlands

Резюме

Aim. To propose a new type of antiviral treatment for COVID-19, pending the rollout of the developed vaccines and bypassing vaccine resistance of the new upcoming mutated virus variants. Aiming for prophylaxis and early therapy, the search focused on small molecules or repurposed, safe, oral and inexpensive drugs, also suitable for low-income countries. **Methods.** A search in peer-reviewed literature for preclinical antiviral mechanisms highlighted at last two clinical studies for further detailed clinical analysis: 1) High dose N-acetylcysteine (NAC) was successfully applied in very severe COVID-19-pneumonia; 2) The discovery of serum level H₂S (hydrogen sulfide) as a prognostic host factor. **Results.** Combining of these two findings resulted in a step-by-step approach with 3 perspectives that describes how H₂S works in viral respiratory diseases, how H₂S targets at least three vulnerabilities in the SARS-CoV-2 virus; finally, how H₂S can be generated and with which drugs. More than 3 dozen successful, clinically well-documented applications have already been found. **Conclusion.** By using NAC as the H₂S donor, the generated endogenous antiviral H₂S reactivates the collapsed innate immunity, providing a therapy regimen for COVID-19. Further randomized controlled trials are warranted, considering antiviral H₂S for inclusion in some master trial protocols.

Key words: H₂S, N-acetylcysteine, antiviral, COVID-19.

Conflict of Interest. There is no conflict of interest (CI) regarding to this research and manuscript.

Funding. The author declares that he has no relevant or material financial interest in relation to the research described in this article. No financing.

Acknowledgements. The author gratefully acknowledges *Van der Hallen & Sons* for Light in the tunnel and diligently proofreading this document.

For citation: van Hezik E.J. Importance of antiviral H₂S in treatment protocols for COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 636–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-636-644

Важность противовирусных препаратов, содержащих H₂S, в протоколах лечения COVID-19

Ed J. van Hezik 

Некоммерческая рабочая группа Waterfront at Sea: 2235TD-10, Валкенбург (Южная Голландия), Нидерланды

Abstract

Целью исследования явилось предложение нового типа противовирусной терапии для больных COVID-19 в ожидании выведения на рынок разработанных вакцин в обход устойчивости к вакцинам новых мутаций вируса. Поиск средств для профилактики и ранней терапии был сосредоточен на низкомолекулярных препаратах или перепрофилировании безопасных пероральных недорогих препаратов, подходящих для применения в т. ч. в странах с низким уровнем доходов. **Материалы и методы.** При поиске публикаций в рецензируемых журналах рассматривались работы о механизмах защиты от вируса, описанных у животных. Для дальнейшего подробного клинического анализа обнаружены 2 клинических исследования на следующие темы: 1) успешное применение высоких доз N-ацетилцистеина (NAC) при очень тяжелой пневмонии COVID-19; 2) подтверждение прогностической роли сыровоточного уровня H₂S (сероводорода) в организме хозяина. **Результаты.** После объединения результатов указанных исследований поэтапно описаны 3 основных аспекта – как H₂S работает при вирусных респираторных заболеваниях; как H₂S воздействует на уязвимость вируса SARS-CoV-2 по крайней мере 3 типов; как и под действием каких лекарств вырабатывается H₂S. Обнаружено более 3 десятков успешных примеров применения этого механизма с подробными клиническими данными. **Заключение.** При использовании NAC в качестве донора H₂S эндогенный противовирусный H₂S реактивирует врожденный иммунитет, который противодействует COVID-19. С учетом того, что противовирусный H₂S может быть включен в некоторые основные протоколы клинических испытаний, необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

Ключевые слова: H₂S, N-ацетилцистеин, противовирусное средство, COVID-19.

Конфликт интересов. В отношении этого исследования и рукописи конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Автор заявляет, что у него нет финансовой заинтересованности в исследовании, описанном в статье. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Автор благодарит компанию *Van der Hallen & Sons* за консультации и пристрастную вычитку этого документа.

Для цитирования: van Hezik E.J. [Важность противовирусных препаратов, содержащих H₂S, в протоколах лечения COVID-19]. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 636–644 (in English). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-636-644

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has developed since December 2019 and caused a global pandemic with more than one million fatalities globally. Hallmarks of this type of coronavirus

compared to older types are a high infectivity and more severe inflammation.

One year deep into the COVID-19 pandemic we only found dexamethasone in the treatment on evidenced grounds [1].

No other antiviral drug candidates have evidence, based trial results [2 – 4], neither in the guidelines. The current vaccines need also extra time for the logistics and obtaining a durable antibody response is also unclear, but in the mean, time the danger of a SARS-CoV-2 mutant remains [5]. Aside from timely steroids, supportive care, anticoagulants and ventilator support, there is no validated evidence for antiviral therapy, so we must consider well-designed studies, while waiting for a jab.

Aims. To identify treatments that can be used to treat mild and moderate cases of COVID-19 early and prevent spikes in hospitalizations that could overwhelm fragile and already overburdened health systems in low income countries. Here we propose a new treatment option in line with viral expert professor *David Fedson* [6].

Materials and Methods

The natural course of corona infection is usually mild, but there are known risk factors that can cause deterioration, suggesting that a host factor is disturbed by these factors, such as hypertension, diabetes, obesity and older age. Screening for viral protection in animals, like the *in vitro* and preclinical studies by *C. Casola* and coworkers (below, [10 – 13]), brings hydrogen sulfide (H_2S) as a possible antiviral option to our attention.

In this article, we investigate why H_2S supplementation may be beneficial for the treatment of COVID-19 disease. Next, it is important that dissecting the breakdown of N-acetylcysteine (NAC) can provide us with insights to modulate the level of H_2S .

A three-step viewpoint examines whether H_2S :

- may be an antiviral host factor;
- may be generated from N-acetylcysteine;
- may act multi-targeted in SARS-CoV-2 infection.

Viewpoint 1. H_2S is an antiviral host factor

Recently a clinical study defined serum H_2S a prognostic factor in COVID-19 [7].

In severe COVID-19 pneumonia cases ($n = 74$) the authors found that **for mortality**:

- low serum levels of H_2S on day 1 had the best trade-off for sensitivity and specificity;
- decrease in serum level H_2S from day 1 to day 7 greater of 36% as the best discriminator;
- mortality after 4 weeks was 32% vs 4.1% for suboptimal vs optimal level H_2S ;
- serum H_2S was negatively associated with IL-6, Procalcitonin and CRP;
- the 4 weeks survivors are those who consume less of this H_2S .

This evidence suggests that the reduction of H_2S bio-availability may be considered as an indicator of enhanced pro-inflammatory response and that the administration of exogenous H_2S may be viewed as a pharmacological strategy to restore H_2S plasma levels in order to counteract the severe consequences of COVID-19 infection [7].

This also may give rise to a first statement that H_2S is a Host Factor in COVID-19.

About H_2S . H_2S is endogenously produced out of sulfur amino acids (SAA) like cysteine, and it's level is very strictly regulated. After all, H_2S was previously known as a poison.

H_2S is produced from L-cysteine by cystathionine β -synthase (CBS), cystathionine γ -lyase (CSE), and from 3-mercaptopyruvate (3MP) also mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) produces H_2S , which is produced from cysteine and α -ketoglutarate by cysteine aminotransferase (CAT). SAA and their derivatives transport sulfur through successive oxidation reactions, which then also release H_2S , which once produced, can travel significant distances within and between different cell types, and can act as an autocrine and paracrine messenger. H_2S permeates all membranes freely as a gasotransmitter (like NO and CO) and unlike classical regulators of signal transduction, it acts independently of transmembrane receptors [8]. Produced in mammalian tissues, H_2S acts as biological mediator and signals many important physiological processes in humans. Figure 1 streamlines clearly the sulphur redox reactions [9].

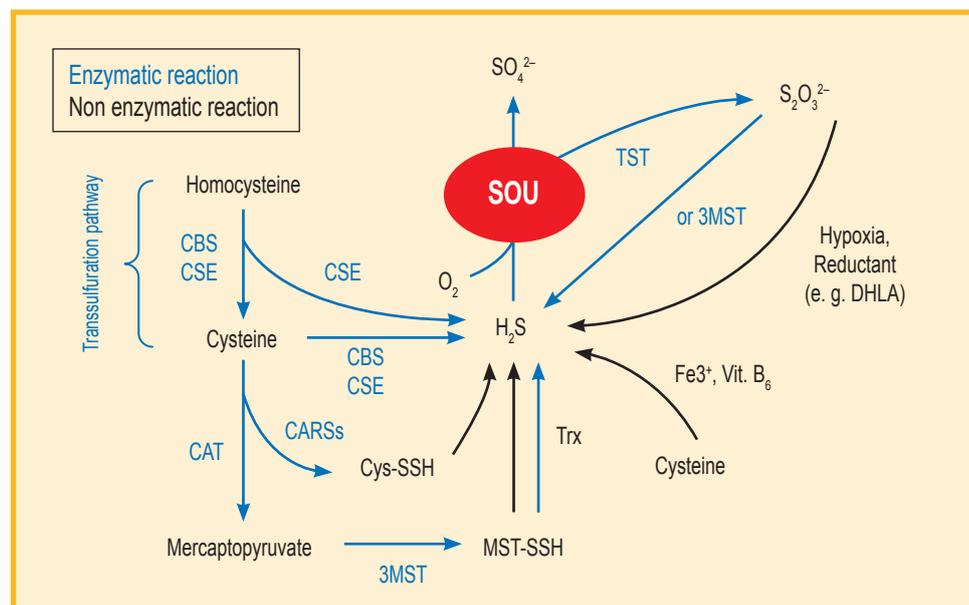


Figure 1. H_2S release (*E. Marutani* [9])

Рис. 1. Механизмы образования H_2S (*E. Marutani* [9])

H₂S-antiviral evidence in preclinical studies. Anti-viral and anti-inflammatory effects

In four preclinical studies the group of *C. Casola* [10 – 13] uncovered a critical protective role of H₂S in RSV infection *in vitro* and *in vivo*, by modulating innate inflammatory responses and viral replication.

They used enzyme blocking, donor H₂S and knock-out models and they reduced the viral replication and chemokine secretion by modulation of transcription factors nuclear factor (NF)- κ B and the interferon regulatory factor (IRF)-3. They uncovered two mechanisms that were at play. Firstly donor H₂S treatment drastically reduced the secretion of the cytokines IL-6, TNF- α and G-CSF, as well as the chemokines IL-8, RANTES, IP-10, MCP-1 and MIP-1 β from infected cells. Secondly airway epithelial cells infected with RSV then display a decreased ability to generate endogenous H₂S and enhanced degradation of H₂S, indicating that viral infection leads to changes in H₂S cellular homeostasis or even to H₂S depletion. These well-designed preclinical studies provided a solid foundation for the antiviral and anti-inflammatory effects of H₂S. Therefore, additional studies were expected to elaborate on this.

Currently the rationale for using H₂S in COVID-19 is supported in several other studies, such as *X. Yang* [14], *M.B. Evgen'ev* [15], and *V. Citi* [16].

The antiviral activity of a series of H₂S releasing molecules and reference H₂S donors (e.g., GYY4137 and sodium hydrosulfide), was first tested and this preliminary screen showed that most of the sulfur molecules provided a significant antiviral effect.

A disulfide compound (XM-01) was selected for further evaluation on both enveloped and non-enveloped viral strains, such as RSV, influenza virus (A/WSN/33 strain) and rotavirus. As observed in previous GYY4137 studies, XM-01 showed antiviral effects on enveloped viruses. Remarkably, no activity was observed on non-enveloped viruses such as rotavirus. Since the antiviral activity may be due to viral membrane changes, GYY4137 and its analogues may be useful against enveloped viruses especially at the time of viral entry into the host cell. Recently, a paper hypothesized that H₂S may exhibit antiviral activity against SARS-CoV-2 by interfering with the ACE2 receptor and TMPRSS2 [14].

Viewpoint 2. N-Acetyl cysteine generates H₂S

The above preclinical research leads us to suggest that it may be useful to generate H₂S in mammals. Previous research suggests that NAC is able to do this: *R.C. Zanardo* [17] using intravital microscopy in animals found anti-inflammatory effects at the leuko-endothelial interface induced not only by donor H₂S but also by NAC. Inhibition of the CSE enzyme reversed all these NAC effects. This suggested, for the first time to our knowledge, that NAC could generate H₂S. *D. Ezerina* [18] confirmed this hypothesis about NAC, by dissecting in NAC the antioxidant effect apart from the H₂S-generating potential. NAC-derived cysteine has been shown to be desulfurated to generate hydrogen sulfide which is then oxidized in mitochondria to sulfane sulfur species. These sulfane

sulfur species would be the actual substances responsible for mediating the antioxidant and cytoprotective effects we previously attributed to NAC. A different degradation pathway for NAC may be used, via cysteine and 3 MP, to generate H₂S and sulfane sulfur species such as persulfides [18 – 21]; later *K. Zuhra* [22] confirmed this finding and also *P.K. Yadav* [23] suggest NAC, serving as a source of cysteine, could support MST activity.

It may be appropriate to restore cysteine and H₂S levels immediately after exhaustion by the SARS-CoV-2 infection, in order to maintain the antiviral and anti-inflammatory effects.

This can be achieved in two different ways:

a) Taurine supplementation:

- In the breakdown of cysteine the CSE enzyme is strongly boosted by taurine.
- Taurine increases the expression of the H₂S-synthesizing enzymes CBS and CSE, and thereby it contributes strongly to increase (doubling) the endogenous H₂S level in a human RC trial [24, 25]. An animal study supports this principle [20]. This option is only apt if there is sufficient substrate (cysteine): otherwise consider option b).

b) N-acetylcysteine supplementation:

- Importantly the (extracellular located) NAC in itself should not be considered a powerful antioxidant: its power is the targeted replenishment of the intracellular glutathione (GSH) stock in deficient cells and it is unlikely to be effective in cells already packed with GSH. This intracellular GSH stock is available for the formation of cysteine. And, if necessary, this cysteine can be further desulfurized to produce H₂S combined with a so-called sulfane sulfur (the latter is the actual antioxidant). To investigate the antiviral therapy against the SARS-CoV-2 virus, we opt to use this endogenously produced H₂S, by administering the prodrug NAC. It is possible now to conclude that treatment of cells with the Cys-prodrug NAC triggers endogenous H₂S production.

Viewpoint 3. H₂S acts multi-targeted in SARS-CoV-2 infection

3a. The Innate Immunity and Amino acids

Suppression-Exhaustion-Suppletion. The components of the innate immune system act as first responders for the detection and clearance of viral infections. But many viral infections evade the host innate immune response, sometimes resulting in a complete Host Shut-Off (reviewed in detail [26]).

Then the virus will hijack the host's defenses by total capture of the cellular translation machinery for its own use.

In addition, the virus bypasses the type I interferon (IFN-I) response, which normally promotes an antiviral state in both the infected and neighboring cells, limiting viral replication and inducing apoptosis to protect the organism from virus spread. Indeed, coronaviruses have evolved multiple strategies to escape and to counteract innate detection and IFN-I production. Such efficient

strategies allow the virus to replicate and disseminate in infected individuals without encountering the initial host defense. While many arms of the innate immune response are potentially activated by COVID-19, in comparison to other respiratory viruses, SARS-CoV-2 infection drives a lower antiviral transcriptional response. This is marked by low IFN-I and IFN-III levels and elevated chemokine expression, suggesting that some aspects of the innate immune response to COVID-19 might actually benefit from a more careful amplification [27].

The secretion of both *IFN- α* and *- β* were all reduced by donor H₂S [13].

Also, significant dysregulation of monocytes and macrophages seems to be a feature of severe COVID-19, apart from a decrease in T-cell levels, a significantly higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and depleted peripheral NK-cell counts. The number of total T-cells, CD4⁺ and CD8⁺ T-cells were dramatically reduced in COVID-19 patients and correlated negatively with survival [28]. COVID-19 patients show significantly higher levels of the exhausted marker PD-1 [29]. T-cell numbers in patients were negatively correlated to serum IL-6, IL-10, and TNF- α concentration, but H₂S can positively impact these concentrations. It reduced IL-6 and TNF- α -induced NF- κ B activation. H₂S also potentiates T-cell activation [30].

On the other hand, SARS-CoV-2 infection also caused a rapid depletion of the sulfur-containing amino acids (SAA) as a function of oxidant stress or inflammation-induced proteolysis. Cysteine and taurine levels then tended to decrease [31], especially with moderately high IL-6. In contrast, oxidized forms of SAA (methionine sulfide, cystine) increased [31]. All together, this will reduce the bioavailability of cysteine as a substrate for H₂S. Likewise NAC treatment safely replenishes whole blood GSH and T-cell GSH in HIV-infected persons with a depletion of SAA [32, 33]. GSH is a stock for cysteine. A rapid response of changes in Cys levels is observed within hours of NAC supplementation [34].

3b. NLRP3 Inflammasome

A Potential Drug Target In COVID-19. Although, innate immune mechanisms such as optimal activation of the NLRP3 inflammasome plays an important role in antiviral host defenses, its aberrant activation and downstream mediators often lead to pathological tissue injury during infection [35]. Also, infection with SARS-CoV is known to induce a storm of pro-inflammatory cytokines, especially IL-1 β , IL-6, and TNF. These play an important role in the progression of tissue inflammation causing acute respiratory distress syndrome ARDS and often leads to death. Hydrogen sulfide inhibits NLRP3 inflammasome activation and reduces cytokine production [36].

3c. The vascular compartment

ARDS ACE-2 expression endotheliosis coagulation. H₂S modulates leukocyte-mediated inflammation. In the leuko-endothelial interface it interferes with leuko-adhesion and leukoinfiltration [17]. In COVID-19 this could have

some relevance for the complicating ARDS [37] or SIRS and other complicating vascular problems like myocardial infarction, stroke, thrombo-embolism [38, 39]. The ACE2 receptor is not only necessary for the viral entry in the AECs, but the ACE2 receptor is also expressed in the vascular system [40].

SARS-CoV infection reduces ACE2 expression in lung cells and that loss of pulmonary ACE2 function is associated with acute lung injury. As virus-induced ACE2 downregulation may be important for disease pathology, then on the contrary ACE2 upregulation by H₂S (as shown by Lin [41]) may attenuate the acute lung injury. At last, a deficiency of H₂S-producing enzymes results in hypertension, and administration of H₂S donors lowers blood pressure and protects against organ damage in the experimental setting [42].

3d. Pharmaceutical aspects of N-Acetylcysteine

Disulfide bonds. High Dosing: NAC is used safely for some 30 years in case of acetaminophen intoxication.

N-Acetylcysteine may be applied as tablet, intravenously or by nebulization. Its mostly mentioned anti-oxidant effect was dissected in 2018 from its H₂S generating effect in a breakthrough study [18, 19], later confirmed by two other studies.

NAC easily penetrates cells where it is deacetylated to yield L-cysteine thereby promoting GSH synthesis. Therefore, NAC works per se in the extracellular environment and as a precursor of GSH inside cells. Accordingly, all its intracellular effects are mediated by GSH replenishment [43].

NAC has mucolytic properties on sputum by breaking disulfide bonds in the mucus, and H₂S shows only antiviral effects on enveloped viruses, which use a fusion protein for the cell entry [16].

The ability to break disulfide bonds may be important to this fusion process, as the SARS coronavirus peak S2 domain is flanked by cysteine residues C822 and C833 and this domain is required for membrane fusion activation. FP2 has some effect on the membrane sequence.

Two cysteines (C822 and C833) within FP2 are considered an internal disulfide bond, giving this domain a loop structure. It is questionable whether these disulfide bonds will resist the local H₂S and/or NAC in the membrane fusion region [44].

A.L. Lai et al. tested whether such a disulfide bond could play a role in the FP2-mediated membrane ordering. They found that in the presence of 5 mM dithiothreitol (DTT), a reducing agent that removes disulfide bonds, the membrane-ordering effect of FP2 was abrogated [45].

Not only at the cell entry (ACE2 receptor) but also in the cytosol it makes sense to consider a same antiviral effect. The RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), also named nsp12 may be a target in SARS-CoV-2. In the cytosol this is the central component of the coronaviral replication and transcription machinery.

Recently *Y.Gao et al.* [46] were able to identify an N-terminal β hairpin (D29 to K50) which inserts into the groove clamped by the NiRAN domain and the palm subdomain in the RdRp domain and forms a set of close contacts to

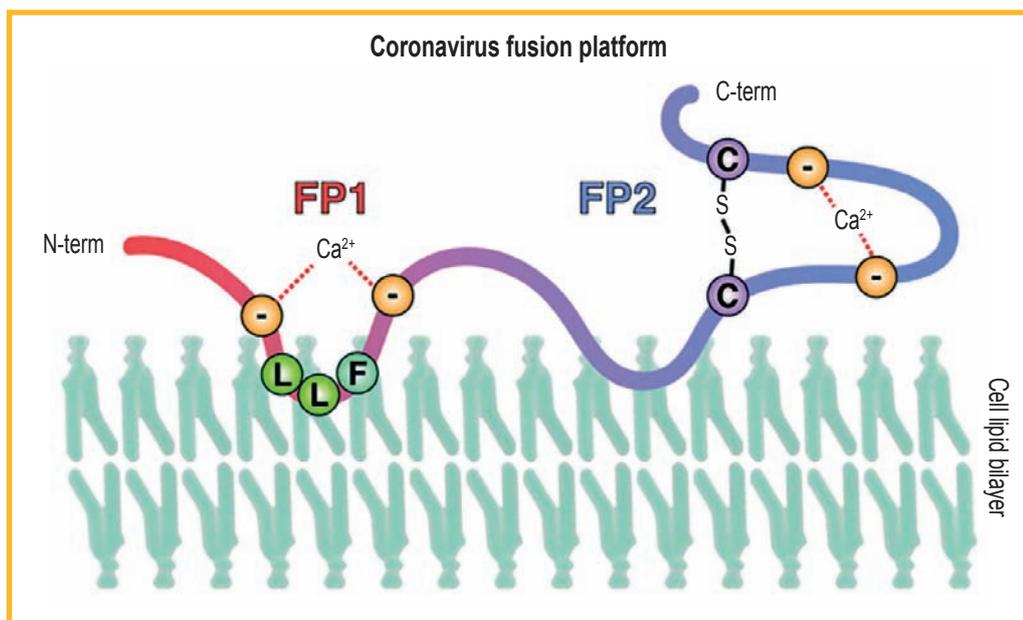


Figure 2. Receptor – Fusion peptide – target for NAC and H₂S [45]

Рис. 2. Рецептор – пептид слияния, мишень NAC и H₂S [45]

stabilize the overall structure. In the absence of DTT they showed C301 to C306 and C487 to C645 to form disulfide bonds. But – in the presence of DTT – chelated zinc ions were present in the same location as that observed in SARS-CoV. So, it is doubtful whether the disulfide bonds in the nsp12-nsp7-nsp8 complex of the SARS-CoV-2 virus will resist the local effects of H₂S and/or NAC.

Note: H₂S functions as a gasotransmitter and is not bothered by membranes.

3e. Timing of the treatment

Initial virus load and subsequent inflammation. Timing of treatment is important when this NAC-Taurine model is combined with other antiviral treatments (e.g. Tocilizumab; Dexametason); their sequence is depending on the stage of the disease [47]. In one trial, only high-dose NAC was given and also started too late without clinical benefit [48].

SARS-CoV-2 infection initially has a very high viral load at the onset of symptoms, so the early antiviral component (e.g. NAC orally or per nebulizer) is important. If symptoms are worsening around 7 – 10 days, adding dexametason to NAC should be considered to reverse the progressive inflammation.

One thing should be emphasized with the NAC/H₂S administration:

- only start at an incipient viral infection or a nearby viral threat;
- especially with an encapsulated virus. Chronic intake of NAC/H₂S is not recommended.

Viewpoint 4. Is H₂S clinical relevant in COVID-19?

4a. H₂S a prognostic factor in severe COVID-19?

A Greek study was published defining serum H₂S a prognostic factor in COVID-19 [7].

In COVID-19 pneumonia cases ($n = 74$) authors found that **for mortality**:

- Low serum levels of H₂S on day 1 had the best trade-off for sensitivity and specificity;
- A decrease in level H₂S from day 1 to day 7 greater of 36% as the best discriminator;
- The mortality after 4 weeks was 32% vs 4.1% for sub-optimal vs optimal level H₂S;
- Serum H₂S was negatively associated with IL-6, Procalcitonin and CRP;
- The 4 weeks survivors are those who consume less of this H₂S.

This lead to considerations for exogenous H₂S supplementation as treatment strategy.

4b. Checking some risk factors in COVID-19, related to low H₂S

Risk factors in COVID-19 are known in general. Nevertheless, a number of risk factors for a serious course have been found that may suggest a relationship with H₂S levels:

- **Gender risk:** more men then women affected: Firstly it may relate to the ACE2 gene, only located on the X chromosomes. In addition: estrogen boosts expression of CSE in the vasculature, so boosting generation of H₂S [49];
- **Hypertension:** a deficiency of H₂S-producing enzymes [42];
- **Diabetes:** the lower H₂S blood values [50];
- **Obesity:** blood levels of H₂S were twice as low vs normal [51];
- **Advanced age:** the efficiency of glutathione synthesis and glutathione tissue levels decline with age. This age-related deficit in GSH can be corrected with supplemental NAC [52]. From that GSH stock, cysteine generates H₂S;
- **Young patients, ages 2 – 15 yrs:** Multisystem inflammatory syndrome in children (*MIS-C*) is a serious condition that appears to be linked to *coronavirus* disease 2019 (*COVID-19*) with inflammation in multiple organ systems and features of *Kawasaki* disease following to SARS-CoV-2 infection; in the acute phase, plasma H₂S is low [53];

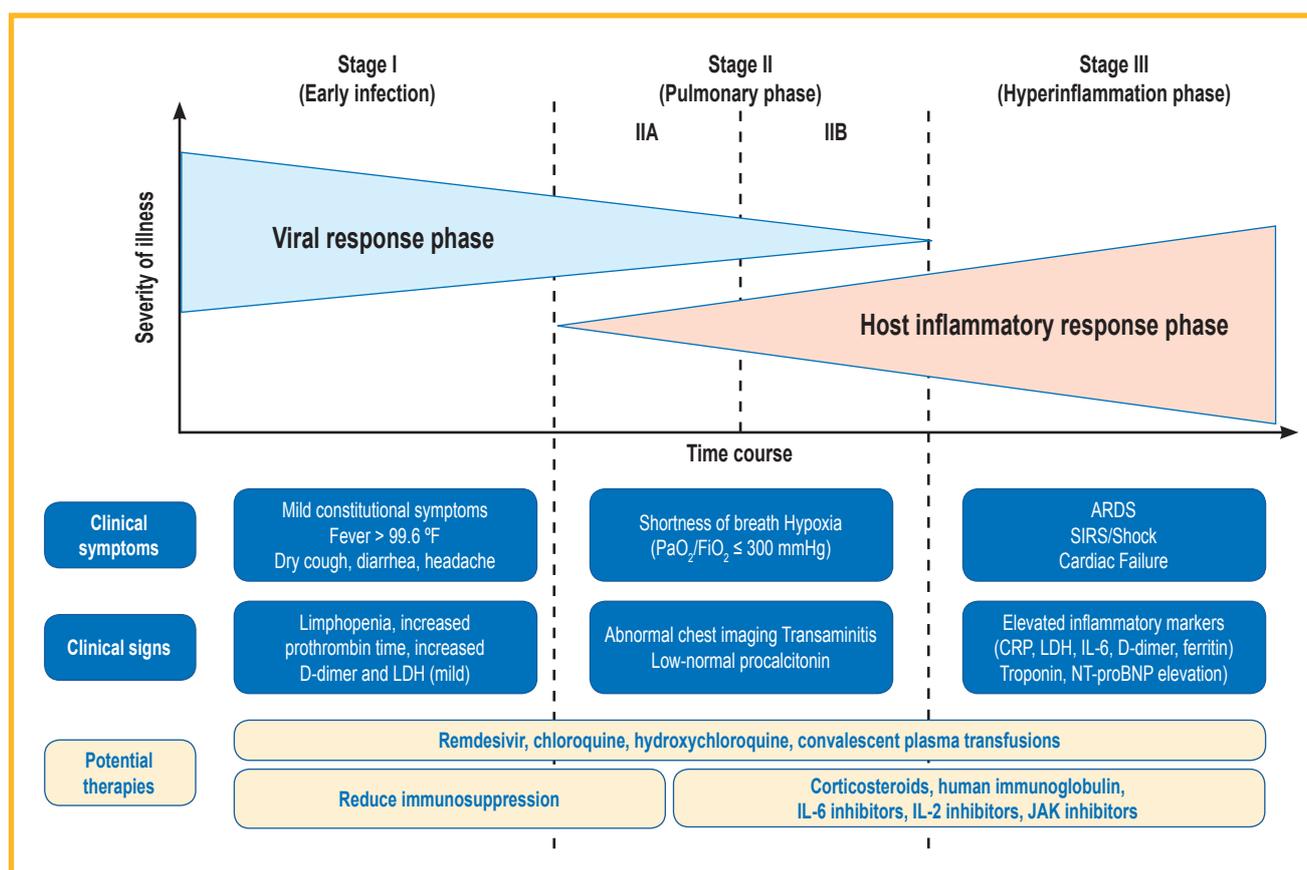


Figure 3. The Timing of Treatment in COVID-19 [47]

Рис. 3. Сроки проведения терапии COVID-19 [47]

- **Beneficial course in infants and toddlers:** taurine in breast milk or added to bottled milk, increases the H₂S synthesis [21].

4c. Successful Case reports (n = 37):

- *H.Ibrahim* [54] described 10 consecutive patients with severe COVID (10 on ventilator and 9 on ECMO) with good clinical response on high dose NAC, with corresponding decrease in CRP and ferritin. No mortality here, quite unexpected (expected 37.4% [55]). Steroids were also administered.
- *V.V.Gaynitdinova* [56]; In a RC trial intravenous NAC 1,200 – 1,500 mg/day (n = 24) was compared to standard (hydroxychloroquine, azithromycin, enoxaparin and dexamethasone; and tocilizumab when CRP ≥ 60 mg/l). NAC safely and effectively attenuated oxygenation, CT patterns and inflammation parameters in stage II hospital COVID pneumonia, effects were ascribed to glutathione supplementation.
- *R.I.Horowitz* [57] described in 2 COVID patients immediate improvement after supplementation with glutathione (GSH) and NAC. Worth to mention: NAC is a direct precursor of GSH. Glutathione inhibits viral replication in mice [58].
- *C.Puyo* [59] successfully treated one critical ill COVID patient with high dose NAC intravenously at 75 mg/kg over 4 hours, then 35 mg/kg over 16 hours, followed by 17 mg/kg over 24 hours on Day 2. Also HCQ was

- given on day 1 and day 2. Detailed clinical parameters showed fast improvement, although a complicating
- Trombo embolic activation was seen.

4d. Trials in progress (as off augustus-2020):

Additional research on NAC in COVID-19 is started in 3 clinical trials (USA and China):

- NCT04419025; Boston Cambridge Health Alliance;
- NCT04279197; Shanghai ShuGuang Hospital;
- NCT04374461; Memorial Sloan Kettering Cancer Center NY.

Caution! If only NAC is started and too late (later than 7 – 10 days after the onset of symptoms) and no course of steroids is added around that time, then the clinical result will be negative (*J.C.G. de Alencar* [47]). *H.K.Siddiqi* [46] proposed a logical sequence in medication.

4e. NAC used in other (NON-Corona) viral states

Influenza and HIV-1:

- In influenza NAC was effective with a lower incidence and lower burden of disease in a predominant elderly cohort [60]. Oral N-acetylcysteine did not prevent viral infection, but with equal rate of seroconversion strongly reduced the incidence of clinically apparent H1N1 disease (NAC 25% vs 75% placebo).
- Severe H1N1 Influenza pneumosepsis was treated with high dose NAC (100 mg/kg) continuous 3 days.

It showed (twice) a fast improvement in weaning, oxygenation and CRP [61]. However different influenza strains show different effects of NAC [62].

- In HIV-1 patients: Lower concentration in blood of cystine, tryptophan and methionine were supplemented with oral NAC [63]. The concentrations of cysteine and glutathione increased in mononuclear cells of patients with HIV infection [64].

Sadly no H₂S was measured in these studies.

Discussion

This review reveals a role for endogenous hydrogen sulfide (H₂S) as a fundamental defense mechanism against viral infections by three steps:

1) H₂S is acting as an antiviral host factor;

2) Endogenous H₂S can be generated by N-acetylcysteine (NAC) and taurine;

3) H₂S acts multi-targeted in SARS-CoV-2 infection.

- Based on the studies reviewed above (*in vitro*, *in vivo*, preclinical and clinical), H₂S emerged as a host factor for viral infections, while in addition the serum H₂S level was attributed a role as a prognostic marker of COVID-19 pneumonia.

In corona the natural clinical course is usually in 80% mild; in 15% a desaturation requiring hospitalization occurs and in 5% ICU care is needed. This primary natural healing process suggests that an antiviral host factor is active here, but that some risk factors are disturbing that natural course: gender risk, diabetes, obesity, advanced age, in contrast to beneficial course in infants and toddlers. These were already checked in paragraph 4b.

- The possibility that NAC could act as an H₂S donor was initially in 2016 demonstrated by *R.C. Zanardo* [17] and in 2018 by *D. Ezerina* [18]; then endorsed by others in 2019 and 2020. This finding has since been somewhat overlooked or ignored, with more emphasis on the often cited “antioxidant” activity (which is actually only related to the sulfane-sulfur component) and less emphasis on the associated H₂S release by NAC.
- COVID-19 can be viewed from two treatment sides: *X. Yang* [14] looked at it from a “H₂S point of view”, while *F. Poe*, *J. Corn* [65] and *S. de Flora* [43] from a “NAC as an anti-oxidant” position. In fact, we may conclude that they are all looking at the same process and we are not surprised that the results are the same or match flawlessly. Both pathways (antioxidant and H₂S) signal via oxidation reactions with protein cysteine sulfur and both produce identical effector responses [66].
- Multiple targets can be used by H₂S against the coronavirus, such as cell entry, the virus replication and the escalation of inflammation to a cytokine storm, which were also targets explored in the recent drug trials, as mentioned in the introduction.

The attack of the virus suddenly collapses both the cellular innate immunity as well the (supply of) sulfur amino acids. The latter ensures that H₂S decreases quickly.

On the other hand, to correct this acutely, the generation of endogenous H₂S also appears to be a very dynamic,

fast-acting process and this suggests that, from a safety standpoint, H₂S will immediately degrade once it has fulfilled its function.

But even in severe cases of COVID-19, a fast and high dose of NAC appears to have sufficient effect for supplementation, according to the clinical success in the patient cases [54]. This safety is also evidenced by the relatively low serum and tissue concentrations measured *in vivo* versus the high and fast concentrations by the artificial H₂S donors in the previous *in vitro* studies. Endogenous H₂S generation is apparently safe, but further intensive dose finding studies are warranted, especially when administered in the high dose range.

The rationale for using H₂S in COVID-19 is supported in 4 other studies, like *X. Yang* [14]; *V. Citi* [16]; *M.B. Evgen'ev* [15]; *M. Datillo* [53], but in those studies the use of H₂S has not been linked to NAC as a H₂S donor.

On the other side *F. Poe*, *J. Corn* [65] and *S. de Flora* [43] investigate a rationale for using NAC in COVID-19, but then again without regarding the H₂S generation power of NAC.

Also, the timing of combination in treatment is very important and is determined by the ratio of the viral load to inflammation. By starting antiviral therapy in a timely manner and then containing the inflammatory process at an early stage, it is possible to prevent the disease from developing and causing severe damage during the inflammation phase [46]. NAC only, and started too late was without clinical benefit [48].

Preferentially the viral killing therapy (NAC, orally or by nebulizer) is introduced in an early phase. Steroids [e.g. dexametason] in the second phase, will follow the evidence of the Recovery trial [1].

The large safety margin of NAC and the various options in its administration make it possible to scale up with the time course and severity of the SARS-CoV-2 infection, starting with prevention in case of (suspected) virus contact, via home medication [home confinement for isolation or for quarantine] to hospital or ICU application.

A proposal for such an incremental therapy is on a Poster “Adapted Incremental Treatment Plan in COVID-19” [67].

The repurposed drug NAC used here, is over-the-counter, very safe, without side effects, and cheap, making it very feasible for conducting randomized controlled clinical trials [6] especially in low income countries. DNDi [68] works closely with 26 prominent African and global research and development (R&D) organizations to coordinate the rapid acceleration of development for promising medical countermeasures at 19 sites in 13 countries by the ANTICOV consortium. It would be worthwhile to consider NAC for inclusion in one of the ANTICOV master protocols.

NAC as an endogenous H₂S generator reactivates the collapsed innate immunity in COVID-19 but of course it is also clear that not one drug alone will give a sufficient effect.

An intelligent combination of different drugs may prove necessary, but even if it is not possible to fully suppress the virus, also a mild course with less hospitalizations or ICU admissions, will suffice.

Conclusion

The described process of endogenous H₂S generation provides us with a multi-targeted antiviral Host Factor in COVID-19 infection by reactivating the collapsed innate immunity. The use of this endogenously generated H₂S as a pharmacological antiviral agent is already supported by the successful results in now three dozen case studies in very severe COVID pneumonia.

We may assume that the milder phases of COVID-19 may also be treatable with this antiviral host factor, perhaps even preventively, avoiding unwanted socio-economic measures and healthcare overload.

References / Литература

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
2. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S. et al. Retraction: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2007621. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (26): 2582. DOI: 10.1056/NEJMc2021225.
3. Moynihan R., Macdonald H., Bero L., Godlee F. Commercial influence and COVID-19. *BMJ.* 2020; 369: m2456. DOI: 10.1136/bmj.m2456.
4. Boulware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S. et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (6): 517–525. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638.
5. Korber B., Fischer W.M., Gnanakaran S. et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell.* 2020; 182 (4): 812–827e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
6. Fedson D.S. Treating the host response to emerging virus diseases: Lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza and Ebola. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (21): 421. DOI: 10.21037/atm.2016.11.03.
7. Renieris G., Katrini K., Damoulari C. et al. Serum hydrogen sulfide and outcome association in pneumonia by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Shock.* 2020; 54 (5): 633–637. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001562.
8. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002; 16 (13): 1792–1798. DOI: 10.1096/fj.02-0211hyp.
9. Marutani E., Ichinose F. Emerging pharmacological tools to control hydrogen sulfide signaling in critical illness. *Intensive Care Med.* 2020; 8 (1): 5. DOI: https://doi.org/10.1186/s40635-020-0296-4.
10. Li H., Ma Y., Escaffre O. et al. Role of hydrogen sulfide in paramyxovirus infections. *J. Virol.* 2015; 89 (10): 5557–5568. DOI: 10.1128/jvi.00264-15.
11. Bazhanov N., Escaffre O., Freiberg A. N. et al. Broad-range antiviral activity of hydrogen sulfide against highly pathogenic RNA viruses. *Sci. Rep.* 2017; 7: 41029. DOI: 10.1038/srep41029.
12. Bazhanov N., Ansar M., Ivanciuc T. et al. Hydrogen sulfide: A novel player in airway development, pathophysiology of respiratory diseases, and antiviral defenses. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017; 57 (4): 403–410. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0114TR.
13. Ivanciuc T., Sbrana E., Ansar M. et al. Hydrogen sulfide is an antiviral and antiinflammatory endogenous gasotransmitter in the airways. Role in respiratory syncytial virus infection. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 55 (5): 684–696. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0385OC.
14. Yang G. H₂S as a potential defense against COVID-19? *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2020; 319 (2): C244–249. DOI: 10.1152/ajpcell.00187.2020.
15. Evgen'ev M.B., Frenkel A. Possible application of H₂S-producing compounds in therapy of coronavirus (COVID-19) infection and pneumonia. *Cell Stress Chaperones.* 2020; 25 (5): 713–715. DOI: 10.1007/s12192-020-01120-1.
16. Citi V., Martelli A., Brancaleone V. et al. Anti-inflammatory and antiviral roles of hydrogen sulfide: Rationale for considering H₂S donors in COVID-19 therapy. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (21): 4931–4941. DOI: 10.1111/bph.15230.
17. Zanardo R. C., Brancaleone V., Distrutti E. et al. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J.* 2006; 20 (12): 2118–2120. DOI: 10.1096/fj.06-6270fje.
18. Ezerina D., Takano Y., Hanaoka K. et al. N-acetyl cysteine functions as a fast-acting antioxidant by triggering intracellular H₂S and sulfane sulfur production. *Cell Chem. Biol.* 2018; 25 (4): 447–459e4. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.01.011.
19. Cerda M. M., Pluth M.D. S marks the spot: linking the antioxidant activity of N-acetyl cysteine to H₂S and sulfane sulfur species. *Cell Chem. Biol.* 2018; 25 (4): 353–355. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.04.001.
20. Zhao H., Qu J., Li Q. et al. Taurine supplementation reduces neuroinflammation and protects against white matter injury after intracerebral hemorrhage in rats. *Amino Acids.* 2018; 50 (3-4): 439–451. DOI: 10.1007/s00726-0172529-8.
21. Di Nicolantonio J.J., O'Keefe J.H., McCarty M.F. Boosting endogenous production of vasoprotective hydrogen sulfide via supplementation with taurine and N-acetylcysteine: a novel way to promote cardiovascular health. *Open Heart.* 2017; 4 (1): e000600. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000600.
22. Zuhra K., Tomé C.S., Masi L. et al. N-acetylcysteine serves as substrate of 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase and stimulates sulfide metabolism in colon cancer cells. *Cells.* 2019; 8 (8): 828. DOI: 10.3390/cells8080828.
23. Yadav P.K., Vitvitsky V., Carballal S. et al. Thioredoxin regulates human mercaptopyruvate sulfurtransferase at physiologically-relevant concentrations. *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (19): 6299–6311. DOI: 10.1074/jbc.RA120.012616.
24. Sun Q., Wang B., Li Y. et al. Taurine supplementation lowers blood pressure and improves vascular function in prehypertension: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension.* 2016; 67 (3): 541–549. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.115.06624.
25. Zaorska E., Tomasova L., Koszelewski D. et al. Hydrogen sulfide in pharmacotherapy, beyond the hydrogen sulfide-donors. *Biomolecules.* 2020; 10 (2): 323. DOI: 10.3390/biom10020323.
26. Kikkert M. Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *J. Innate Immun.* 2020; 12 (1): 4–20. DOI: 10.1159/000503030.
27. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181 (5): 1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
28. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200678. DOI: 10.1084/jem.20200678.
29. Yang L., Liu S., Liu J. et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 (1): 128. DOI: 10.1038/s41392-020-00243-2.
30. Miller T.W., Wang E.A., Gould S. et al. Hydrogen sulfide is an endogenous potentiator of T cell activation. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (6): 4211–4221. DOI: 10.1074/jbc.M111.307819.
31. Thomas T., Stefanoni D., Reisz J.A. et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight.* 2020; 5 (14): e140327. DOI: 10.1172/jci.insight.140327.
32. De Rosa S.C., Zaretsky M.D., Dubs J.G. et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30 (10): 915–929. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00736.x.
33. Dröge W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: a rationale for the treatment with N-acetylcysteine. *Pharmacology.* 1993; 46 (2): 61–65. DOI: 10.1159/000139029.
34. Stipanuk M.H., Ueki I., Dominy J.E. et al. Cysteine dioxygenase: a robust system for regulation of cellular cysteine levels. *Amino Acids.* 2009; 37 (1): 55–63. DOI: 10.1007/s00726-008-0202-y.
35. da Costa L.S., Outlioua A., Anginot A. et al. RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through cytopathogenic effect-induced potassium efflux. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (5): 346. DOI: 10.1038/s41419-019-1579-0.
36. Castelblanco M., Lugin J., Ehrichtou D. et al. Hydrogen sulfide inhibits NLRP3 inflammasome activation and reduces cytokine production both *in vitro* and in a mouse model of inflammation. *J. Biol. Chem.* 2018; 293 (7): 2546–2557. DOI: 10.1074/jbc.M117.806869.
37. Gattinoni L., Chiumello D., Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 154. DOI: 10.1186/s13054-020-02880-z.

38. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
39. Wang B., Yee Aw T., Stokes K.Y. N-acetylcysteine attenuates systemic platelet activation and cerebral vessel thrombosis in diabetes. *Redox Biology.* 2018, 14, 218–228. DOI: 10.1016/j.redox.2017.09.005.
40. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
41. Lin Y., Zeng H., Gao L. et al. Hydrogen sulfide attenuates atherosclerosis in a partially ligated carotid artery mouse model via regulating angiotensin converting enzyme 2 expression. *Front. Physiol.* 2017; 8: 782. DOI: 10.3389/fphys.2017.00782.
42. van Goor H., van den Born J.C., Hillebrands J.L., Joles, J.A. Hydrogen sulfide in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016. 25 (2): 107–113. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000206.
43. De Flora S., Balansky R., La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J.* 2020; 34 (10): 13185–13193. DOI: 10.1096/fj.202001807.
44. Madu I.G., Belouzard S., Whittaker G.R. SARS-coronavirus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion. *Virology.* 2009; 393 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.virol.2009.07.038.
45. Lai A.L., Millet J.K., Daniel S. et al. The SARS-CoV fusion peptide forms an extended bipartite fusion platform that perturbs membrane order in a calcium-dependent manner. *J. Mol. Biol.* 2017; 429 (24): 3875–3892. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.10.017.
46. Gao Y., Yan L., Huang Y. et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science.* 2020; 368 (6492): 779–782. DOI: 10.1126/science.abb7498.
47. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 Illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
48. de Alencar J.C.G., Moreira C.L., Müller A.D. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; 72 (11): e736–741. DOI: 10.1093/cid/ciaa1443.
49. Li H., Mani S., Wu L. et al. The interaction of estrogen and CSE/H₂S pathway in the development of atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 312 (3): H406–414. DOI: 10.1152/ajpheart.00245.2016.
50. Jain M., Chandel N.S. Rethinking antioxidants in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (11): 1283–1285. DOI: 10.1164/rccm.201307-1380CP.
51. Whiteman M., Gooding K.M., Whatmore J.L. et al. Adiposity is a major determinant of plasma levels of the novel vasodilator hydrogen sulphide. *Diabetologia.* 2010; 53 (8): 1722–1726. DOI: 10.1007/s00125-010-1761-5.
52. Sekhar R.V., Patel S.G., Guthikonda A.P. et al. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (3): 847–853. DOI: 10.3945/ajcn.110.003483.
53. Dattilo M. The role of host defences in Covid 19 and treatments thereof. *Mol. Med.* 2020; 26 (1): 90. DOI: 10.1186/s10020-020-00216-9.
54. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
55. Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S. et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. *Lancet.* 2020; 396 (10257): 1071–1078. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32008-0.
56. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M. et al. [N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia]. *Pulmonologiya.* 2021; 31 (1): 21–29. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29 (in Russian). / Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мержоева З.М. и др. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии. *Пульмонология.* 2021; 31 (1): 21–29. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29.
57. Horowitz R.I., Freeman P.R., Bruzzese J.J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir. Med. Case Rep.* 2020; 30: 101063. DOI: 101063.doi:10.1016/j.rmcr.2020.101063.
58. Amatore D., Celestino I., Brundu S. et al. Glutathione increase by the n-butanoyl glutathione derivative (GSH-C4) inhibits viral replication and induces a predominant Th1 immune profile in old mice infected with influenza virus. *FASEB Bioadv.* 2019; 1 (5): 296–305. DOI: 10.1096/fba.2018-00066.
59. Puyo C., Kreig D., Saddi V. et al. Case Report: Use of hydroxychloroquine and N-acetylcysteine for treatment of a COVID-19 positive patient. *F1000Research.* 2020; 9: 491. DOI: 10.12688/f1000research.23995.1.
60. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (7): 1535–1541. DOI: 10.1183/09031936.97.10071535.
61. Lai K.Y., Ng W.Y., Osburga Chan P.K. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (10): 687–688. DOI: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00017.
62. Garigliany M.M., Desmecht D.J. N-acetylcysteine lacks universal inhibitory activity against influenza A viruses. *J. Negat. Results Biomed.* 2011; 10: 5. DOI: 10.1186/1477-5751-10-5.
63. Hortin G.L., Landt M., Powderly W.G. Changes in plasma amino acid concentrations in response to HIV-1 infection. *Clin. Chem.* 1994; 40 (5): 785–789. DOI: 10.1093/clinchem/40.5.785.
64. de Quay B., Malinverni R., Lauterburg B.H. Glutathione depletion in HIV-infected patients: role of cysteine deficiency and effect of oral N-acetylcysteine. *AIDS.* 1992; 6 (8): 815–820. Available at: https://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/1992/08000/Glutathione_depletion_in_HIV_infected_patients_.8.aspx
65. Poe F.L., Corn J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 109862. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109862.
66. Olson K.R. Reactive oxygen species or reactive sulfur species: why we should consider the latter. *J. Exp. Biol.* 2020; 223 (Pt 4): jeb196352. DOI: 10.1242/jeb.196352.
67. van Hezik E.J. Adapted incremental treatment plan in COVID-19 - version nov 2020: poster. DOI: 10.13140/RG.2.2.19955.04643.
68. Innsamlingskontrollen. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Available at: <https://www.innsamlingskontrollen.no/organisasjoner/drugs-for-neglected-diseases-initiative-dndi/>

Received: April 01, 2021

Accepted for publication: September 14, 2021

Поступила: 01.04.21

Принята к печати: 14.09.21

Author Information / Информация об авторе

Ed J. van Hezik, M.D. Senior Consultant Chest Physician, Waterfront at Sea – a non-profit working group, Netherlands; tel.: +3 (161) 829-92-09; e-mail: WaterfrontClinicalConsultants@gmx.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-8745>)

van Hezik E.J. – доктор медицины, старший внештатный пульмонолог, Некоммерческая рабочая группа “Waterfront at Sea”, Нидерланды; тел.: +3 (161) 829-92-09; e-mail: WaterfrontClinicalConsultants@gmx.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-8745>)

Профиль соотношения «польза / риск» для трехкомпонентной терапии единым ингалятором при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких

С.И.Овчаренко¹ ✉, А.С.Белевский²

¹ 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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется существенной нагрузкой на систему здравоохранения и значительным социально-экономическим бременем. Международные медицинские общества рекомендуют индивидуальный подход к лечению и ведению пациентов, направленный как на уменьшение выраженности симптомов, так и снижение риска обострений. За последние годы опубликованы многочисленные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности назначения пациентам с ХОБЛ трехкомпонентной терапии с применением единого ингалятора (*Single-Inhaler Triple Therapy* – SITT), включающей в себя длительно действующий антихолинергический препарат, длительно действующий β_2 -агонист и ингаляционный глюкокортикостероид (иГКС). Целью данной публикации явился обзор рандомизированных контролируемых исследований, по данным которых продемонстрирована польза SITT, а также оценка этой пользы по сравнению с описанным риском развития пневмонии при применении иГКС. **Заключение.** Ключевыми преимуществами SITT является значимое снижение частоты обострений, в т. ч. при которых потребовалась госпитализация. Кроме того, согласно полученным данным, отмечается снижение общей летальности. Польза этих преимуществ в большинстве случаев превалирует над риском увеличения частоты пневмонии, являющимся общеклассовым эффектом иГКС при ХОБЛ.

Ключевые слова: общая летальность, обострения, госпитализации, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, трехкомпонентная терапия, единый ингалятор.

Конфликт интересов. Овчаренко С.И. – чтение лекций для компаний *Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim*, ООО «Къези Фармасьютикалс»; Белевский А.С. – чтение лекций для компаний *Merck&Co, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca*, ООО «Къези Фармасьютикалс».

Финансирование. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Белевский А.С. Профиль соотношения «польза / риск» для трехкомпонентной терапии единым ингалятором при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 645–652. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-645-652

Benefit/risk ratio profile of single inhaler triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients

Svetlana I. Ovcharenko¹ ✉, Andrey S. Belevskiy²

¹ 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

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

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with significant healthcare and socioeconomic burden. International guidelines recommend a personalized approach to treatment and management that aims to reduce symptom burden and exacerbation risk. Numerous recently published clinical trials have investigated efficacy and safety of single-inhaler triple therapy (SITT) with a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), long-acting β_2 -agonist (LABA), and an inhaled corticosteroid (ICS) for patients with COPD. **Aim** of the publication: to review the findings of randomized controlled trials that showed the benefit of single-inhaler triple therapy and compare this benefit with the known risk of pneumonia associated with ICSs. **Conclusion.** The key benefits reported with SITT are significant reductions in exacerbations and hospitalizations; the trials also suggest reduced all-cause mortality. The benefits of SITT outweigh the known risk of pneumonia with ICS use that is reported as the class-effect in COPD patients.

Key words: inhaled corticosteroids; long-acting β_2 -agonist; long-acting muscarinic antagonist; all-cause mortality; exacerbations; hospitalizations, triple therapy, single-inhaler triple therapy.

Conflict of interests. Ovcharenko S.I. – lectures for companies *Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Pharmaceuticals LLC*; Belevskiy A.S. – lectures for companies *Merck&Co, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Chiesi Pharmaceuticals LLC*.

Funding. The publication was prepared without sponsorship.

For citation: Ovcharenko S.I., Belevskiy A.S. Benefit/risk ratio profile of single inhaler triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 645–652 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-645-652

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-ю позицию среди основных причин смерти в мире [1], является частой причиной госпитализаций и серьезным бременем для системы здравоохранения. При прогрессирующем характере заболевания увеличивается риск преждевременного ограничения и утраты трудоспособности [2]. Лечение и ведение пациентов с ХОБЛ также представляет значимую экономическую нагрузку [3, 4], которая связана, в первую очередь, с обострениями ХОБЛ, в особенности с такими, при которых требуется госпитализация [5–8]. Такие обострения имеют серьезные клинические последствия, приводя к ускоренному снижению функции легких, качества жизни (КЖ), увеличению риска повторных госпитализаций и смерти [9–11]. Профилактика обострений и госпитализаций является основной стратегией терапии, однако эта цель в реальной клинической практике достигается не всегда [11].

По данным отчета о стратегии Глобальной инициативы по изучению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2021) рекомендуется использовать индивидуальный подход к ведению пациентов с ХОБЛ [3]. Его целью является не только уменьшение бремени симптомов, но и снижение риска будущих обострений [3]. Однако в своей реальной практике врачи не всегда привержены клиническим рекомендациям, многие специалисты первичного звена медицинской помощи либо предпочитают отклоняться от принятых схем терапии, либо недостаточно о них осведомлены [12].

Начальная фармакологическая терапия ХОБЛ основана на использовании бронходилататоров короткого и длительного действия. При усилении терапии у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями и риском обострений предусматривается использование комбинированной терапии с применением режимов, включающих бронходилататор длительного действия и / или ингаляционный глюкокортикостероид (иГКС) [3]. Опубликованные результаты клинических исследований трехкомпонентной терапии с применением единого ингалятора (*Single-Inhaler Triple Therapy – SITT*) по сравнению с двухкомпонентными режимами терапии у пациентов с ХОБЛ с симптомами и риском обострений [13–19] являются поводом для дальнейшей дискуссии о возможностях оптимизации терапии [20–22]. В последнее время появляется все больше доказательств того, что в результате SITT улучшается функция легких, уменьшаются симптомы и повышается КЖ, связанное со здоровьем, а также снижается частота среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с клиническими проявлениями ХОБЛ. Так, по данным недавно опубликованного систематического обзора продемонстрировано превосходство трехкомпонентной терапии в отношении профиля «польза / риск» по сравнению с двух- или монокомпонентной терапией у пациентов с обострениями ХОБЛ в анамнезе. Также подчеркивалось, что у таких пациентов польза от снижения частоты обострений значительно перевешивает риски пневмонии [23].

Целью данной публикации является обзор результатов современных клинических исследований по назначению SITT с точки зрения соотношения профиля «польза / риск».

Исследования по влиянию трехкомпонентной терапии на функцию легких в качестве первичной конечной точки

При проведении исследований TRILOGY, KRONOS и FULFIL в качестве первичных конечных точек изучались спирометрические показатели, прежде всего – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также симптомы и / или КЖ, связанное со здоровьем. В исследовании TRILOGY комбинированная трехкомпонентная терапия беклометазона дипропионатом (БДП) / формотерола фумаратом (ФОР) / гликопиррония бромидом (ГЛИ) у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями ($n = 1\,367$) в течение 52 нед. сравнивалась с двухкомпонентным режимом БДП / ФОР [18]. KRONOS представляло собой 24-недельное исследование по сравнению комбинированной терапии единым дозированным порошковым ингалятором, содержащим будесонид (БУД) / ГЛИ / ФОР, с режимами комбинированной терапии ФОР / ГЛИ, БУД / ФОР и применяемым по открытой схеме режимом терапии БУД / ФОР у пациентов ($n = 1\,896$) с клинически выраженной ХОБЛ [20]. В исследовании FULFIL комбинированная терапия, включавшая в себя флутиказона фуоат (ФФ) / умеклидиний (УМЕК) / вилантерол (ВИ), сравнивалась с таковой БУД / ФОР (дозированный порошковый ингалятор) на протяжении 24 нед. у пациентов ($n = 1\,810$) с клинически выраженной ХОБЛ [14]. Пациенты указанной подгруппы продолжали получать исследуемую схему терапии в течение 52 нед. [14].

Во всех 3 исследованиях продемонстрированы значимые улучшения функции легких при использовании SITT по сравнению с двухкомпонентными режимами. Улучшения связанного со здоровьем КЖ, оцениваемого по опроснику Госпиталя св. Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*), наблюдались по данным всех исследований, однако результаты не всегда являлись статистически значимыми [13–18].

Частота среднетяжелых и тяжелых обострений определялась в качестве установленной вторичной конечной точки во всех 3 указанных исследованиях, однако зарегистрированные показатели среднегодовой частоты обострений были низкими. В исследованиях TRILOGY и FULFIL описано значительное снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений у лиц, получавших SITT по сравнению с большими, получавшими иГКС / ДДБА [14, 18]. В исследовании KRONOS отмечалось значимое уменьшение частоты обострений при использовании БУД / ГЛИ / ФОР по сравнению с режимом терапии, не содержащим иГКС (ФОР / ГЛИ) [13]. Во всех 3 исследованиях в рамках оценки безопасности фиксировалась частота развития пневмонии. Важно отметить, что для того

чтобы сделать выводы относительно риска пневмонии, индуцируемой иГКС, следует учесть взаимодействия с другими факторами риска [24]. Так, пневмония чаще угрожает лицам более старшего возраста, с более выраженными обструктивными нарушениями и дефицитом массы тела. Учитывая это, сравнение частоты пневмонии в разных исследованиях следует проводить с крайней осторожностью из-за различий в дизайне, исходных характеристик популяций, определениях пневмонии и оценках показателей исхода. Это было признано в отчете Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) Европейского медицинского агентства (*European Medicines Agency – EMA*, 2016), который признал пневмонию общеклассовым эффектом иГКС-содержащей терапии у пациентов с ХОБЛ, без каких-либо убедительных подтверждений различий внутри класса [25].

Аналогичным образом, в Европейском отчете (*European Public Assessment Report – EPAR*) по оценке лекарственного препарата БДП / ФОР / ГЛИ, опубликованном ЕМА в декабре 2018 г., приведено заключение, что различия в дизайне исследования, методологии подтверждения диагноза пневмонии, размере выборки и оцениваемых популяциях не позволяют сделать значимых выводов о том, имеет ли лекарственный препарат БДП / ФОР / ГЛИ более благоприятный профиль соотношения «польза / риск», чем трехкомпонентная комбинированная терапия ФФ / УМЕК / ВИ, изучаемая в исследовании IMPACT [26].

Исследования по влиянию трехкомпонентной терапии на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких в качестве первичной конечной точки

Частота обострений изучалась как первичная конечная точка в исследованиях TRIBUTE, IMPACT и ETHOS.

Во всех исследованиях при назначении СИТТ по сравнению с двухкомпонентными режимами уменьшалась частота среднетяжелых / тяжелых обострений, улучшались функция легких и КЖ, связанное с состоянием здоровья [15–17].

В исследовании TRIBUTE при комбинированной терапии БДП / ФОР / ГЛИ на 15 % снижалась среднегодовая частота среднетяжелых / тяжелых обострений по сравнению с комбинированной терапией ИНД / ГЛИ. Кроме того, трехкомпонентный режим БДП / ФОР / ГЛИ приводил к достоверному улучшению КЖ (различие – (–1,6) единицы по опроснику SGRQ), но не к значимому улучшению ОФВ₁ через 52 нед. (различие – 19 мл) [16]. В исследовании IMPACT при назначении режима комбинированной терапии ФФ / УМЕК / ВИ значимо уменьшалась среднегодовая частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ на 15 % по сравнению с режимом комбинированной терапии ФФ / ВИ и на 25 % – по сравнению с режимом комбинированной терапии УМЕК / ВИ [15]. При режиме комбинированной терапии ФФ / УМЕК / ВИ

также значимо улучшался показатель конечного ОФВ₁ (различие – 97 мл по сравнению с ФФ / ВИ и 54 мл – по сравнению с УМЕК / ВИ) и КЖ (различие – (–1,8) балла по опроснику SGRQ по сравнению с каждым из режимов двухкомпонентной терапии). По данным недавно опубликованного ретроспективного анализа исследования IMPACT продемонстрировано, что отмеченный положительный эффект на риск обострений, спирометрические показатели и КЖ при применении режима ФФ / УМЕК / ВИ по сравнению с УМЕК / ВИ не были обусловлены резкой отменой иГКС у пациентов, ранее получавших иГКС и рандомизированных в группу получавших двойной бронхолитический препарат [27]. В исследовании ETHOS в обеих группах, получавших комбинированную терапию БУД / ГЛИ / ФОР, наблюдалось значимое снижение среднегодовой частоты обострений умеренной или тяжелой степени (уменьшение на 13–25 %). При назначении БУД 320 мкг в режиме СИТТ также отмечено улучшение конечного ОФВ₁ по сравнению с терапией ФОР / ГЛИ и БУД / ФОР (различие – 55 и 65 мл соответственно) и КЖ (различие – (–1,6) и (–1,4) единицы по опроснику SGRQ соответственно).

Исследования с прямым сравнением различных молекул ингаляционных глюкокортикостероидов в составе комбинированных режимов терапии

Сравнение показателей эффективности / безопасности разных молекул иГКС по данным, полученным по результатам различных по дизайну и методам проведения исследований, может быть некорректным, однако при прямом сравнении разных иГКС-содержащих режимов можно более наглядно оценить пользу и риски разных лекарственных средств одной фармакологической группы. Исследование TRISTAR было направлено на сравнение СИТТ, включавшей комбинацию БДП / ФОР / ГЛИ, с трехкомпонентной терапией ФФ / ВИ + тиотропий (ТИО) с применением 2 ингаляторов [28]. Это исследование проводилось в течение 26 нед. у пациентов ($n = 1\,157$) с симптомами ХОБЛ и бронхиальной обструкцией тяжелой или крайне тяжелой степени с ≥ 1 обострением в течение предшествующего года. По результатам показаны сопоставимые профили пользы и риска при обоих вариантах трехкомпонентной терапии. Режим терапии БДП / ФОР / ГЛИ не уступал таковому при использовании ФФ / ВИ + ТИО в отношении первичной конечной точки – динамики КЖ на 26-й неделе относительно исходного уровня с улучшением на –6,77 и –7,82 единиц по шкале опросника SGRQ соответственно [28]. Прирост ОФВ₁ на 26-й неделе был выше у пациентов, получавших ФФ / ВИ + ТИО (109 мл), по сравнению с получавшими БДП / ФОР / ГЛИ (59 мл), а частота среднетяжелых / тяжелых обострений в период исследования была низкой и сопоставимой между группами терапии (0,516 случая – в группе получавших БДП / ФОР / ГЛИ, и 0,474 случая – в группе ФФ / ВИ + ТИО) [28]. Выраженных различий в отношении показателей безопасности не отмечено – частота такого серьезного нежелательного явления (НЯ), как

пневмония, в группах получавших БДП / ФОР / ГЛИ и ФФ / ВИ + ТИО была сходной (1,4 и 1,9 % соответственно) [28].

Сравнение 2 различных иГКС-содержащих режимов терапии также проведено в исследовании FULFIL. Как обсуждалось, при назначении ФФ / УМЕК / ВИ значительно улучшались ОФВ₁ и КЖ и снижалась частота обострений в течение 24 нед. по сравнению с режимом терапии БУД / ФОР [14]. При оценке профиля безопасности частота развития пневмонии составила 2 % в группе получавших ФФ / УМЕК / ВИ, 1 % – БУД / ФОР через 24 нед. и 2 % – для обеих групп терапии через 52 нед.

Таким образом, по результатам исследования с прямым сравнением разных молекул иГКС продемонстрированы сопоставимые риски развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ вне зависимости от назначения того препарата (ФФ и БУД – в исследовании FULFIL, ФФ и БДП – в исследовании TRISTAR). Таким образом, можно полагать, что показатели безопасности разных молекул класса иГКС не имеют выраженных различий между собой.

Влияние трехкомпонентной терапии на риск госпитализации и общую летальность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Тяжелые обострения ХОБЛ являются частой причиной госпитализаций, при этом повышается риск неблагоприятных событий, в т. ч. повторных (рецидивирующих) обострений, а также риск летального исхода, причем риск смерти наиболее высок после госпитализации и увеличивается с повышением частоты таких явлений [11, 29–33]. Снижение риска госпитализаций, связанных с обострениями, является важной целью лечения пациентов с ХОБЛ.

Как правило, в клинических исследованиях внимание сосредоточено на определении частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в совокупности. По данным исследований с участием пациентов с высоким риском обострения, таких как TRIBUTE, IMPACT и ETHOS, также отдельно изучались тяжелые обострения [15–17]. По данным исследований IMPACT и ETHOS в качестве заранее запланированной конечной точки также оценивалась общая летальность [15, 16].

В исследовании TRIBUTE наблюдалось не имевшее статистической значимости снижение частоты тяжелых обострений в группе получавших SITT, включавшую БДП / ФОР / ГЛИ, по сравнению с таковой ИНД / ГЛИ [16]. В исследовании ETHOS при назначении SITT, включавшей БУД 320 мкг, значительно уменьшалась частота тяжелых обострений по сравнению с двухкомпонентной терапией БУД / ФОР (относительное уменьшение – 20 %), но не по сравнению с терапией ФОР / ГЛИ (относительное уменьшение – 16 %; $p = 0,090$) [17]. По данным исследования IMPACT показано, что при назначении SITT, включавшей ФФ / УМЕК / ВИ, значительно снижалась среднегодовая частота тяжелых обострений по сравнению с УМЕК / ВИ (относительное уменьшение – 34 %),

но не с ФФ / ВИ (относительное уменьшение – 13 %; $p = 0,06$) [15].

По данным достаточно мощных для оценки общей летальности в качестве первичного исхода исследований TORCH и SUMMIT продемонстрировано статистически значимое преимущество иГКС / ДДБА в отношении выживания для по сравнению с плацебо, несмотря на меньшее количество летальных случаев среди пациентов, получавших комбинированную терапию [34]. Вероятно, основной причиной отсутствия достоверности влияния на выживаемость являлись особенности исследуемых популяций. Так, в исследовании SUMMIT принимали участие больные с умеренной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ – 50–70 %_{долж.}) и наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе или риском их развития. Обострения в анамнезе не являлись критерием включения и отсутствовали у большинства (около 60 %) больных. Это существенно отличает популяцию исследования от таковой в более поздних проектах IMPACT и ETHOS, где анамнез обострений в предшествующие 12 мес. был одним из основных критериев включения.

Общая летальность рассматривалась проспективно в качестве заранее запланированной конечной точки в исследованиях IMPACT и ETHOS. В исследовании IMPACT у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями и высоким риском обострений (абсолютное уменьшение риска – 0,68 %) при режиме терапии ФФ / УМЕК / ВИ значительно (на 42 %) снижался риск смерти от всех причин по сравнению с таковой УМЕК / ВИ [15]. При включении в рассмотрение случаев смерти по окончании терапии также продемонстрировано значимое (на 29 %) снижение риска смерти от всех причин при применении ФФ / УМЕК / ВИ [15]. Полученные результаты подтверждены по данным ретроспективного анализа с учетом всех дополнительных данных и сведений о выживаемости на 52-й неделе у 99,6 % пациентов популяции в соответствии с назначенным лечением [34]. Эта тенденция также подтверждается данными исследования ETHOS. Так, при назначении SITT, включающей БУД 320 мкг, риск смерти от всех причин во время и по окончании терапии снизился на 46 % по сравнению с таковым при включении ФОР / ГЛИ (абсолютное уменьшение риска – 1,0 %). Устойчивость эффекта в отношении тяжелых обострений и смерти от всех причин, наблюдаемая по данным исследования IMPACT при сравнении режимов терапии ФФ / УМЕК / ВИ и УМЕК / ВИ, не подтвердилась по результатам работы ETHOS. Так, при назначении SITT, включающей БУД 320 мкг, не отмечено статистически значимого снижения частоты тяжелых обострений, при которых требуется госпитализация и повышается риск смерти, по сравнению с ФОР / ГЛИ [11, 33].

Таким образом, по результатам исследований IMPACT и ETHOS получены данные, подтверждающие роль иГКС в уменьшении риска смерти от всех причин у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями и высоким риском обострений. Показатели абсолютного уменьшения риска, хотя и являются низкими, сходны с таковыми, полученными по данным

исследований по отказу от курения или кардиопротективной терапии, или превышают их [35–37].

Соотношение пользы и риска применения трехкомпонентной терапии единым ингалятором у больных хронической обструктивной болезнью легких

Частоту развития такого НЯ, как пневмония, в клинических исследованиях определяют различные факторы. Одним из наиболее важных представляется популяция пациентов. Так, различный анамнез обострений, доля пациентов, ранее получавших иГКС-содержащую терапию, выраженность бронхообструкции различаются в исследованиях TRILOGY, KRONOS, FULFIL, TRIBUTE, ETHOS и IMPACT и могут быть причиной различий в частоте пневмонии у участников этих проектов [13–18, 24].

Другие заметные различия между исследованиями включали методы определения и оценки, используемые для диагностики и учета пневмоний. Учитывая это, в клинических исследованиях может значительно различаться абсолютная частота развития пневмонии, однако в целом, согласно данным ряда исследований, при приеме иГКС риск пневмонии у пациентов с ХОБЛ приблизительно удваивается по сравнению с режимом без иГКС [15, 17, 38–42]. Таким образом, с целью принятия взвешенного решения о выборе терапии исходные характеристики популяций пациентов являются ключевым вопросом для обсуждения при оценке как эффективности, так и безопасности.

Более строгий мониторинг сбора данных по безопасности и различию в определениях, методах оценки и регистрации, в т. ч. независимом подтверждении диагноза пневмония, могут повлиять на представление о профиле безопасности иГКС в различных исследованиях. Использование в исследованиях более широких определений пневмонии, которые не зависят от подтверждения независимым экспертным комитетом, является более репрезентативным в отношении ежедневной клинической практики. Но даже при этом пневмония представляет собой гетерогенное явление, клинические проявления которого в значительной степени сходны с проявлениями обострений ХОБЛ [43]. Дифференциация между этими двумя состояниями представляет существенные трудности [43, 44]. Госпитализация по поводу как тяжелого обострения, так и пневмонии оказывает выраженное влияние на исходы и прогноз у пациента, что поддерживает мысль о том, что в клинических исследованиях эти явления необходимо оценивать в совокупности, в качестве комбинированной конечной точки. Важными для понимания профиля польза / риск являются результаты подобного анализа данных исследования IMPACT. Показано, что при трехкомпонентной иГКС-содержащей терапии ФФ / УМЕК / ВИ достоверно на 17 % снижался риск госпитализации по поводу тяжелого обострения ХОБЛ или пневмонии по сравнению с режимом двойной бронходилатации УМЕК / ВИ ($p = 0,011$) [45].

Эозинофилия периферической крови и чувствительность к ингаляционным глюкокортикостероидам у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Выявление пациентов, у которых наиболее вероятно достижение ответа на иГКС (и другие виды терапии) является важным для осуществления индивидуального подхода к подбору медикаментозной терапии и оптимизации соотношения «польза / риск». По данным анализа результатов исследования IMPACT смоделирована зависимость между количеством эозинофилов в крови в качестве непрерывной переменной и эффектами иГКС [46]. Определено, что ответ на иГКС-содержащую терапию различался в зависимости от количества эозинофилов в крови и статуса курения [46]. Польза иГКС-содержащих режимов терапии в отношении уменьшения частоты обострений, в т. ч. тяжелых, возрастала по мере увеличения эозинофилии крови [46]. Такая закономерность наблюдалась как при терапии ФФ / УМЕК / ВИ, так и ФФ / ВИ по сравнению с УМЕК / ВИ, что доказывает влияние иГКС на риск обострений вне зависимости от фоновой бронходилатации [46]. Эта тенденции модулировалась статусом курения — у пациентов, продолжающих курить, снижение риска обострений при применении иГКС-содержащей терапии отмечалось при эозинофилии от 200 кл. / мкл, тогда как у лиц, прекративших курение, преимущества СИТТ по сравнению с длительно действующими антихолинэргическими препаратами (ДДАХП) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) определялись при любом уровне эозинофилии крови.

В отчет GOLD (2021) включены терапевтические рекомендации относительно количества эозинофилов в крови и рекомендуется широкое применение пороговых значений <100 и ≥ 300 кл. / мкл для выявления пациентов с минимальной, а также наиболее высокой вероятностью пользы применения иГКС-содержащих режимов терапии соответственно [3]. Однако по данным недавно проведенных исследований подчеркивается, что количество эозинофилов в крови следует рассматривать как континуум и оценивать в контексте других факторов риска обострений; пороговые значения не следует принимать как однозначные [46–48].

Значение трехкомпонентной терапии для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Актуальные рекомендации GOLD определяют подходы к ведению пациентов с ХОБЛ, направленные на уменьшение выраженности симптомов и снижение риска обострений [3]. При недостаточном ответе пациента на назначенную фармакотерапию может потребоваться переоценка и коррекция ее объема. После проверки техники использования ингаляторов и приверженности пациента терапия может быть усилена / сокращена в зависимости от наличия пре-

обладающих проявлений заболевания (т. н. *Treatable traits* — направлений возможных терапевтических вмешательств) — одышки и ограничения физической нагрузки и / или продолжающихся обострений. Для динамической оценки клинической эффективности, мониторинга показателей безопасности и своевременной диагностики нежелательных явлений (учитывая сходные клинические проявления обострения ХОБЛ и пневмонии) любые изменения в терапии всегда следует проводить под тщательным медицинским наблюдением [26].

Для пациентов с симптомами ХОБЛ и высоким риском обострений следует рассмотреть вариант трехкомпонентной иГКС-содержащей поддерживающей терапии ХОБЛ, с учетом уровня биомаркеров, таких как эозинофилия периферической крови, а также других клинических факторов. Поскольку ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, деэскалационную терапию и отмену иГКС следует рассматривать как вариант только в том случае, если имеются нежелательные эффекты, которые превышают потенциальную пользу от снижения риска обострений. Особую осторожность стоит проявить, если эозинофилия крови составляет ≥ 300 кл. / мкл у пациентов с высоким риском обострений [3].

Тяжелые обострения, приводящие к госпитализации, являются критически важными и имеющими серьезные клинические последствия для пациентов. К таким последствиям относятся ускоренное снижение функции легких, ухудшение связанного со здоровьем КЖ, усугубление коморбидных заболеваний и значительное увеличение риска летального исхода [9–11]. В качестве ключевого фактора, обуславливающего затраты на здравоохранение, уменьшение частоты тяжелых обострений также важно для снижения значительного социально-экономического бремени ХОБЛ [6, 11].

SITT может сыграть роль средства упрощения режимов терапии, улучшить приверженность лечению и его исходы. До недавнего времени при трехкомпонентной терапии требовалось использование нескольких ингаляторов несколько раз в день. Однако по сравнению с применением единого ингалятора использование нескольких устройств связано с нестрогим соблюдением режима терапии, большим риском невыполнения рекомендаций, в т. ч. в долгосрочной перспективе, что может, в свою очередь, привести к недостаточному контролю над симптомами, использованию большего объема ресурсов здравоохранения, более высоким затратам и ухудшению связанного с состоянием здоровья КЖ. По данным рандомизированного клинического исследования IV фазы INTREPID (NCT03467425) получены данные, подтверждающие преимущество применения SITT по сравнению с использованием нескольких устройств доставки. В этом исследовании на протяжении 24 нед. оценивалась трехкомпонентная терапия ФФ / УМЕК / ВИ по сравнению с другими режимами трехкомпонентной терапии несколькими ингаляторами у пациентов с ХОБЛ ($n = 3\ 092$) с клиническими проявлениями. Показано, что, в условиях обычной клинической практики при назначении SITT

с использованием ФФ / УМЕК / ВИ достоверно уменьшалась выраженность симптомов ХОБЛ (согласно результатам опросника для оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test*)) и улучшалась функция легких по сравнению с трехкомпонентной терапией с применением нескольких ингаляторов при сходных профилях безопасности, включая частоту серьезного НЯ — пневмонии [49].

Заключение

По результатам анализа данных, полученных в ходе недавних рандомизированных контролируемых клинических исследований, подтверждено благоприятное соотношение показателей эффективности / безопасность SITT у пациентов с клиническими проявлениями ХОБЛ и риском обострений заболевания.

Ключевыми преимуществами SITT по сравнению с двухкомпонентными режимами терапии иГКС / ДДБА и ДДАХП / ДДБА являются значимое влияние на снижение частоты обострений ХОБЛ и риска госпитализации, улучшение функции легких и пациент-ориентированных исходов, а также уменьшение риска смерти от всех причин по сравнению с применением режима двойной бронходилатации.

Польза этих преимуществ в большинстве случаев превалирует над риском некоторого увеличения частоты пневмонии, являющейся общеклассовым эффектом иГКС при терапии ХОБЛ.

При лечении пациентов с ХОБЛ необходимо следовать подходу, при котором предусматривается сопоставление пользы и риска на уровне каждого пациента. Оптимизация и упрощение режима терапии как можно в более ранние сроки для предотвращения обострений и их осложнений, а также для улучшения КЖ и обеспечения высокой приверженности удобному режиму терапии имеет решающее значение для получения пациентами наилучших результатов и максимальных долгосрочных преимуществ терапии, а также предотвращения неблагоприятных исходов.

Сокращения

БДП — беклометазона дипропионат
 БУД — будесонид
 ВИ — вилантерол
 ГЛИ — гликопиррония бромид
 ДДАХП — длительно действующие антихолинэргические препараты
 ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты
 иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИНД — индакатерол
 КЖ — качество жизни
 НЯ — нежелательное явление
 ОФV₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 УМЕК — умеклидиний
 ФОР — формотерола фумарат
 ФФ — флутиказона фуоат
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ЕМА — Европейское агентство по лекарственным средствам (*European Medicines Agency*)

EPAR (*European Public Assessment Report*) — Европейский отчет по оценке лекарственного препарата
 PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) — Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора
 SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) — Респираторный опросник Госпиталя св. Георгия
 СИТТ (*Single-Inhaler Triple Therapy*) — трехкомпонентная терапия с применением единого ингалятора

Литература / References

- World Health Organization (WHO). Health statistics and information systems: projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. 2016. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ [Accessed: February 11, 2021].
- Fletcher M.J., Upton J., Taylor-Fishwick J. et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health*. 2011; 11: 612. DOI: 10.1186/1471-2458-11-612.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: May 11, 2021].
- Guarascio A.J., Ray S.M., Finch C.K., Self T.H. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2013; 5: 235–245. DOI: 10.2147/CEOR.S34321
- Miller J.D., Foster T., Boulanger L. et al. Direct costs of COPD in the U.S.: an analysis of Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) data. *COPD*. 2005; 2 (3): 311–318. DOI: 10.1080/15412550500218221.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1449–1455. DOI: 10.1378/chest.121.5.1449.
- Strassels S.A., Smith D.H., Sullivan S.D., Mahajan P.S. The costs of treating COPD in the United States. *Chest*. 2001; 119 (2): 344–352. DOI: 10.1378/chest.119.2.344.
- Rehman A.U., Ahmad Hassali M.A., Muhammad S.A. et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2020; 20 (6): 661–672. DOI: 10.1080/14737167.2020.1678385.
- Chenna P.R., Mannino D.M. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31 (3): 286–294. DOI: 10.1055/s-0030-1254069.
- Halpin D.M., Decramer M., Celli B. et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 653–661. DOI: 10.2147/COPD.S34186.
- Halpin D.M., Miravittles M., Metzdorf N., Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2891–2908. DOI: 10.2147/COPD.S139470.
- Fitch K., Iwasaki K., Pyenson B. et al. Variation in adherence with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) drug therapy guidelines: a retrospective actuarial claims data analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (7): 1425–1429. DOI: 10.1185/03007995.2011.583230.
- Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULEIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
- Papi A., Vestbo J., Fabbri L. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
- Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T. et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (1): 35–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046.
- Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10048): 963–973. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
- Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801230. DOI:10.1183/13993003.01230-2018.
- Agusti A., Fabbri L.M., Singh D. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801219. DOI: 10.1183/13993003.01219-2018.
- Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3003–3009. DOI: 10.2147/COPD.S177333.
- Vanfleteren L., Fabbri L.M., Papi A. et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3971–3981. DOI: 10.2147/COPD.S185975.
- Mammen M.J., Lloyd D.R., Kumar S. et al. Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (10): 1308–1318. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-023OC.
- Hartley B.F., Barnes N.C., Lettis S. et al. Risk factors for exacerbations and pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 5. DOI: 10.1186/s12931-019-1262-0.
- European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), recommendation 2016. Inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referentials/inhaled-corticosteroids-containing-medicinal-products-indicated-treatment-chronic-obstructive> [Accessed: February 11, 2021].
- European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). International non-proprietary name: beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dehydrate/glycopyrronium. Assessment report 2018. Procedure No. EMEA/H/C/004257/II/0002. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed: February 11, 2021].
- Han M.K., Criner G.J., Dransfield M.T. et al. The effect of inhaled corticosteroid withdrawal and baseline inhaled treatment on exacerbations in the IMPACT study. A randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (9): 1237–1243. DOI: 10.1164/rccm.201912-2478OC.
- EU Clinical Trials Register. A multinational, multicentre, randomised, open-label, active-controlled, 26-week, 2-arm, parallel group study to evaluate the non-inferiority of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus fixed combination of fluticasone furoate plus vilanterol administered via DPI (Relvar®) plus tiotropium bromide (Spiriva®) for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. EudraCT No.2014-001487-35. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001487-35/LT> [Accessed: February 11, 2021].
- Gershon A.S., Guan J., Victor J.C. et al. Quantifying health services use for chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (6): 596–601. DOI: 10.1164/rccm.201211-2044OC.
- Johannesdottir S.A., Christiansen C.F., Johansen M.B. et al. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: a population-based Danish cohort study. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (7): 897–906. DOI: 10.3111/13696998.2013.800525.

31. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60 (11): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
32. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez L.S. et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103 (5): 692–699. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.005.
33. Rothnie K.J., Mullerova H., Smeeth L., Quint J.K. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (4): 464–471. DOI: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
34. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (12): 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
35. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (4): 233–239. DOI: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.
36. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145–153. DOI: 10.1056/NEJM20001203420301.
37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9326): 7–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
38. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
39. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
40. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. DOI: 10.2147/COPD.S121389.
41. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
42. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 210–223. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70074-2.
43. Williams N.P., Ostridge K., Devaster J.M. et al. Impact of radiologically stratified exacerbations: insights into pneumonia aetiology in COPD. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 143. DOI: 10.1186/s12931-018-0842-8.
44. Saleh A., Lopez-Campos J.L., Hartl S. et al. The effect of incidental consolidation on management and outcomes in COPD exacerbations: data from the European COPD audit. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134004. DOI: 10.1371/journal.pone.0134004.
45. Dransfield M.T., Crim C., Criner G.J. et al. Risk of exacerbation and pneumonia with single-inhaler triple versus dual therapy in IMPACT. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (5): 788–798. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202002-096OC.
46. Pascoe S., Barnes N., Brusselle G. et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (9): 745–756. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
47. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
48. Pascoe S., Pavord I., Hinds D. et al. The association between blood eosinophils and risk and treatment outcome in COPD is not dichotomised. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): e18. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30137-1.
49. Halpin D.M.G., Worsley S., Ismail A.S. et al. Intrepid: clinical effectiveness of once-daily single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus multiple-inhaler triple therapy in usual clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A4313. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4313.

Поступила: 02.07.21

Принята к печати: 26.08.21

Received: July 02, 2021

Accepted for publication: August 26, 2021

Информация об авторах / Author Information

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfki@mail.ru
Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, N.V.Sklyphosovsky Institute of Clinical Medicine, 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); tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfki@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)
Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Участие авторов

Овчаренко С.И. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.
Белевский А.С. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.
 Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Svetlana I. Ovcharenko – data collection and analysis, text writing, editing.
Andrey S. Belevskiy – data collection and analysis, text writing, editing.

Both authors provided significant contributions to the analytical work and article preparation, analyzed and approved the final version before publication.

О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию

И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Т.В.Глушкова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50

³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

На сегодняшний день число заболевших новой коронавирусной инфекцией (НКИ), вспышка которой произошла в декабре 2019 г. в Китае (Ухань), в мире составило > 200 млн, а число летальных исходов – > 4 млн. Целью обзора научных исследований явилось изучение вопроса о том, вызывает ли перенесенная новая коронавирусная инфекция (НКИ) фиброзные изменения в легких и, если таковые имеются, как долго они сохраняются и сопровождаются ли функциональными расстройствами дыхательной системы. Установлено, что у больных тяжелой формой НКИ через 6 мес. после завершения стационарного лечения сохраняются нарушения функционального состояния легких, а данные компьютерной томографии высокого разрешения демонстрирует патологические изменения в легких, часть из которых представлена фиброподобными изменениями. Формированию фиброза могут способствовать патоморфологические особенности развития НКИ, а также способность вируса активировать фактор роста соединительной ткани и усиливать передачу сигналов трансформирующего фактора роста-β. Повышение титров антинуклеарных и специфических аутоантител косвенно свидетельствует о нарушении регуляции иммунного ответа при НКИ, приводящей к прогрессированию организующейся пневмонии и развитию фиброзных изменений в легочной ткани, и может служить маркером для определения необходимости назначения иммуносупрессивных и антифибротических препаратов пациентам с НКИ. Рассматривается возможность включения в схему комбинированной терапии антифибротических препаратов при тяжелом течении COVID-19 на ранних этапах лечения у пациентов с факторами риска развития фиброза легких, однако требуются дальнейшее наблюдение и определение роли антифибротических препаратов. Иногда у пациентов с НКИ развивается тяжелое необратимое фиброзное поражение легких, единственным вариантом лечения таких больных становится трансплантация легких. **Заключение.** Однозначного мнения среди исследователей относительно клинической значимости и дальнейшего прогноза НКИ до настоящего времени не сформировано, что является поводом для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, функциональные нарушения, фиброз легких, прогноз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Для цитирования: Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 653–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662

Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease

Igor' V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Tatyana V. Glushkova²

¹ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

² Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

³ "Novaya bol'nitsa" Clinical Association Limited Liability Companies: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

The novel coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic began in December 2019 in China (Wuhan), has more than 200 million infected worldwide, and claimed more than 4 million lives. **The aim:** review scientific research to find out whether the new coronavirus infection (NCI) causes fibrotic changes in the lungs and, if any, how long they persist and whether functional disorders of the respiratory system accompany them. Disruption of the functional state of the lungs in patients with severe novel coronavirus disease (COVID-19) is still seen 6 months after completion of inpatient treatment. High-resolution computed tomography (HRCT) demonstrates persistent pathological changes in the lungs, some of which are fibrosis-like. Pathomorphological features of the COVID-19 course, as well as the ability of the virus to activate connective tissue growth factor (CTGF) and enhance the signaling of transforming growth factor-beta (TGF-β), can contribute to lung tissue fibrosis. Increased titers of antinuclear autoantibodies and specific autoantibodies indirectly reveal dysregulation of the immune response leading to the progression of organizing pneumonia and fibrotic changes in the lung tissue. These increased titers can also indicate the need to prescribe immunosuppressive and antifibrotic drugs. Researchers are considering the possibility of including antifibrotic drugs in combination therapy for severe COVID-19 in the early stages of treatment in patients with risk factors for developing pulmonary fibrosis. However, further monitoring and determination of the role of antifibrotic drugs are required. Sometimes patients with COVID-19 develop severe, irreversible fibrotic lung disease, and lung transplantation is the only

treatment option. **Conclusion.** There is no unequivocal opinion among researchers concerning the clinical significance and further prognosis of COVID-19 so far, which is a reason for further studies.

Key words: novel coronavirus disease, lung function impairment, lung fibrosis, prognosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

For citation: Leshchenko I.V., Glushkova T.V. Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 653–662 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662

На сегодняшний день число заболевших новой коронавирусной инфекцией (НКИ), вспышка которой произошла в декабре 2019 г. в Китае (Ухань), в мире составило > 200 млн, а число летальных исходов – около 5 млн [1].

Целью исследования явилось изучение на основании научных исследований вопросов о том, вызывает ли перенесенная новая коронавирусная инфекция (НКИ) фиброзные изменения в легких и, если таковые имеются, как долго они сохраняются и сопровождаются ли функциональными расстройствами дыхательной системы.

Патоморфологические особенности повреждений легких при инфицировании SARS-CoV-2

При исследовании аутопсийного материала, полученного от погибших от COVID-19 ($n = 2\,000$), М.В. Сомоной и соавт. показано, что основным патоморфологическим проявлением в легких является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла легких, сопровождающееся альвеолярно-геморрагическим синдромом [2]. ДАП развивается поэтапно [3]. Предполагается, что SARS-CoV-2 приводит к нарушению целостности эндотелия сосудов и повышению проницаемости капилляров, происходит некроз альвеолоцитов I типа. В первые 3 дня с пиком в 1–е сутки развиваются интерстициальный и внутриальвеолярный отеки с появлением большого количества гиалиновых мембран (острая стадия ДАП или период экссудации). В это время происходят кровоизлияния и обнаруживаются скопления фибрина, в капиллярах межальвеолярных перегородок и мелких капиллярах легочной артерии встречаются фибриновые тромбы разной степени организации. На 3–7-е сутки наступает пролиферация фибробластов и альвеолоцитов II типа, утолщение межальвеолярных перегородок, вплоть до формирования участков «сотовой перестройки» [4, 5].

Механизмы формирования фиброзных изменений в легких вследствие инфицирования SARS-CoV-2

Определено, что нуклеокапсидный белок SARS-CoV на 90 % аналогичен SARS-CoV-2 и способен непосредственно усиливать передачу трансформирующего фактора роста- β (*Transforming Growth Factor- β* – TGF- β), который является мощным стимулятором фиброза в легких [6, 7]. При соединении SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом повышается уровень ангиотензина II и активируется фактор роста

соединительной ткани (*Connective Tissue Growth Factor* – CTGF), участвующий в формировании фиброза [8].

На основании полученных данных сделано заключение о том, что вирус SARS-CoV-2, вызывая тяжелое течение COVID-19, обладает профибротическим эффектом.

COVID-19 и интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани

В 2020 г. проведено исследование, посвященное анализу сходства и различия клинических, серологических и гистопатологических данных у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и обострением интерстициальной пневмонии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани [9]. В исследование включены больные с поражением легких, вызванным COVID-19 ($n = 22$), и пневмонией ($n = 10$), этиологически не связанной с вирусом SARS-CoV-2 (группа сравнения). У 13 (59,1 %) пациентов с COVID-19 развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), из них в 11 случаях определялся титр антинуклеарных антител (ANA) $\geq 1 : 320$, в 6 случаях зафиксированы положительные антитела к экстрагируемым ядерным антигенам, 5 случаев закончились летальным исходом. У 4 пациентов, в крови которых обнаружены экстрагируемые ядерные антигены, выявлены склеродермические антитела (анти-Scl-70) и антитела больных склеродермией и / или полимиозитом (анти-PM-Scl). Установлена прямая корреляционная зависимость ($p = 0,002$) между повышением уровня ANA и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также развитием бактериальных осложнений. Повышенный титр ANA сопровождался высоким содержанием лактатдегидрогеназы (ЛДГ), что может косвенно свидетельствовать о неблагоприятном течении НКИ. Более чем в 50 % случаев данные компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких соответствовали «типичным признакам» НКИ в виде «матового стекла», консолидации легочной ткани и организующейся пневмонии, у остальных обследованных КТВР-картина в легких сопровождалась нетипичными для НКИ изменениями.

Согласно гистологическим данным, проявления COVID-19 в легких неоднородны, развиваются постепенно и напоминают обострение интерстициального заболевания легких, обусловленного системными заболеваниями соединительной ткани (организующееся ДАП, утолщение интерстиция, образование фибромиксоида с активацией фибробластов и отложением

коллагена) [9]. В образцах тканей легких, полученных при аутопсии у 1 пациента с ОРДС, обнаружены участки фиброза с признаками формирования «сот» [9].

Предполагается, что обнаружение повышенных титров ANA и специфических аутоантител косвенно свидетельствует о нарушении регуляции иммунного ответа при НКИ, приводящего к прогрессированию организуемой пневмонии и развитию фиброзных изменений в легочной ткани, а также могут служить маркерами для назначения иммуносупрессивных и антифибротических препаратов пациентам с НКИ [9].

Респираторная поддержка и повреждение легких

Пролиферативные изменения в легких вплоть до формирования интерстициального фиброза выявлены *A.L.Katzenstein et al.* в аутопсийном материале умерших ($n = 32$), у которых при жизни проводилась кислородотерапия. Впервые подобные результаты установлены *P.C.Pratt* (1958) [10, 11].

G.Nash et al. описаны гистологические изменения в легких, соответствующие ДАП, у лиц, получающих кислородотерапию, в зависимости от ее продолжительности и концентрации вдыхаемого кислорода [12]. Гипероксия при высокопоточной кислородотерапии и ИВЛ, необходимая для поддержания адекватной оксигенации при COVID-19, может оказывать неблагоприятное воздействие на легочную ткань [13]. Выявлены общие патологические эффекты повреждения легочной ткани вирусом SARS-CoV-2 и гипероксии (рис. 1).

Способствует ли ИВЛ у пациентов с НКИ развитию фиброза легочной ткани и неблагоприятному прогнозу исхода заболевания? Проведено исследование, целью которого являлось получение сведений о возможном неблагоприятном воздействии ИВЛ

у больных COVID-19 [14]. Проанализированы результаты аутопсии у умерших в стационаре пациентов с COVID-19 тяжелого течения, у которых проводилась ИВЛ, не получавших ИВЛ и погибших вне стационара. Патоморфологических признаков, имеющих отличительные черты ДАП, связанного с COVID-19, среди больных, находившихся на ИВЛ, и ДАП у больных COVID-19, у которых ИВЛ не требовалась, не установлено, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии вклада ИВЛ в развитие ДАП [14].

Функциональные и рентгенологические исходы COVID-19

О легочных функциональных нарушениях у больных в постковидном периоде. У 47 % из 110 больных, перенесших НКИ различной степени тяжести, в день выписки или за 1 день до выписки из стационара определялось нарушение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), у 25 % – снижение общей емкости легких (ОЕЛ) [15]. У перенесших заболевание в тяжелой форме снижение уровня DL_{CO} определялось в 84 % случаев (среднее значение – $64,8 \pm 14,3$ %). Такая же зависимость выявлена и для ОЕЛ (среднее значение – $79,2 \pm 12,1$ % [15]. Установлено более выраженное нарушение функции легких при выписке из стационара при тяжелой НКИ. Выявлено, что при снижении уровня DL_{CO} , диффузионная способность легких, скорректированная по альвеолярному объему, остается в норме, что может косвенно указывать на дисфункцию альвеолокапиллярной мембраны и определять больший ее вклад в нарушение функции легких, чем уменьшение объема легочной ткани [15].

По данным 3-месячного наблюдения за пациентами, перенесшими НКИ различной степени тяжести



Рис. 1. Перекрывающиеся патологические эффекты при инфекции SARS-CoV-2 и воздействии гипероксии [13]

Figure 1. Overlapping pathological effects of SARS-CoV-2 infection and hyperoxia [13]

($n = 647$), показано, что основными жалобами у больных через 3 мес. являются слабость (13 %), сердцебиение (10 %) и одышка (9 %) [16].

По результатам функционального исследования легких ($n = 81$) показано снижение DL_{CO} ($76,9 \pm 16,9$ %) у больных ($n = 44$), 68 % из которых перенесли НКИ в тяжелой форме. Выявленные изменения в легких по данным КТВР через 3 мес. в виде тракционных бронхоэктазов, ретикулярных изменений и субплевральных уплотнений коррелировали со снижением уровня DL_{CO} .

Также по данным аналогичного 3-месячного исследования ($n = 124$) показано, что у пациентов, перенесших НКИ в легкой форме, уровень DL_{CO} соответствовал норме [17]. При НКИ средней тяжести снижение уровня DL_{CO} определялось в 33 % случаев, а при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания нарушения DL_{CO} регистрировались в 54 и 55 % случаев [17].

При исследовании функционального состояния легких у больных с тяжелой формой НКИ ($n = 60$), выписанных после лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) через 122 ± 2 дня, продемонстрировано снижение DL_{CO} и / или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в 27 случаях [18]. Средний уровень DL_{CO} составил 62 %_{долж.} с минимальным значением DL_{CO} 44 %. Сниженные функциональные легочные показатели достоверно значимо коррелировали с необходимостью ИВЛ и длительным пребыванием в ОРИТ [18].

Результаты исследования диффузионной способности легких по оксиду азота (DL_{NO}) и DL_{CO} у пациен-

тов ($n = 94$), перенесших COVID-19, между 10-м и 266-м днями после получения отрицательного результата теста на наличие SARS-CoV-2 основано на различной способности NO и CO к связыванию с внутрикапиллярным гемоглобином, что позволяло оценить диффузионную способность альвеолокапиллярной мембраны и объем капиллярной крови. Снижение уровня DL_{NO} определено в 57 % случаев, независимо от тяжести заболевания и времени проведения исследования, а снижение DL_{CO} – только в 20 %. Через 3 мес. уровень DL_{CO} в 90 % случаев достиг нормальных значений, в то время как снижение DL_{NO} зарегистрировано у > 50 % пациентов [19]. Следовательно, у лиц, выздоравливающих после COVID-19, DL_{NO} нарушается чаще и более стойко, чем DL_{CO} , что свидетельствует о нарушении диффузионной способности альвеолокапиллярной мембраны из-за повреждения альвеолярных капилляров и потери альвеол с относительно сохраненным объемом капиллярной крови.

О рентгенологических изменениях у больных в постковидном периоде

Для выявления возможных факторов риска развития фиброзных изменений в легких после НКИ из 430 пациентов в исследование были включены лица ($n = 81$), перенесшие тяжелую форму НКИ, распределенные на 2 группы – с фиброзными изменениями по данным КТВР и без таковых [20] (табл. 1).

Установлены **возможные факторы развития** фиброзных изменений в легких – мужской пол, коморбидная патология, в частности, сахарный диабет и артериаль-

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование, % [20]
Table 1
Characteristics of the enrolled patients, % [20]

Характеристика	Фиброзные изменения по данным КТВР		p
	наличие	отсутствие	
	n = 42	n = 39	
Возраст, годы	63	51	0,001
Мужской пол, %	73,8	48,7	0,036
Сопутствующие заболевания, %	78	41	
Диабет, %	31	23	
Артериальная гипертензия, %	40	23	
Хронические заболевания легких, %	21	7	
Хронические заболевания печени, %	19	13	
Лихорадка, %	90,5	69,2	0,034
Длительность догоспитальной лихорадки, дни	7	3	0,001
ЧДД в минуту	22	20	0,024
ОРДС, %	23,8	0	0,004
Дыхательная недостаточность, %	59,5	17,9	< 0,001
Пребывание в ОРИТ, %	81	28,2	< 0,001
Вид респираторной поддержки, %:			
• назальная канюля	71,4	89,7	0,074
• кислородная маска	59,5	10,3	< 0,001

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 657

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 656

• НИВЛ	45,2	5,1	< 0,001
• ИВЛ	33,3	0	< 0,001
Лабораторные показатели:			
• лейкоциты, × 10 ⁹ / л	6,78 (4,73; 8,99)	4,75 (3,26; 6,31)	0,001
• нейтрофилы, × 10 ⁹ / л	5,14 (3,16; 7,60)	3,03 (2,08; 3,92)	< 0,001
• лимфоциты, × 10 ⁹ / л	0,86 (0,52; 1,06)	1,00 (0,74; 1,37)	0,001
• эозинофилы, × 10 ⁹ / л, %:			0,027
≤ 0,02	39	28	
0,02	3	11	
СРП, мг / л	35,62 (15,15; 61,55)	10,90 (5,00; 26,97)	0,001
Осложнения, %:			
• вторичная инфекция	23,8	0	0,004
• септический шок	9,5	0	0,143
ПОН	9,5	0	0,143

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ЧДД – частота дыхательных движений в минуту; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СРП – С-реактивный протеин; ПОН – полиорганная недостаточность; *p* – статистическая значимость.

Note: *p*, statistical significance.

ная гипертензия, а также клинические особенности развития НКИ (дыхательная недостаточность, более длительная частота и продолжительность лихорадки, респираторная поддержка, пребывание в ОРИТ, развитие вторичной бактериальной инфекции). В группе пациентов с фиброзными изменениями в легких, определяемыми в среднем на 25–46-й дни после завершения стационарного лечения, регистрировались повышение уровня С-реактивного белка, ЛДГ и нейтрофилов, лимфопения и эозинопения в течение всего периода лечения [20].

По данным КТВР легких выявлены следующие патологические отклонения: расширение бронхов (80 %), субплевральные линейные тени (78 %), субплевральные интерстициальные изменения (66 %), симптом «матового стекла» (58 %), «воздушные ловушки» (51 %), кисты (14 %) и участки сотовой перестройки (7 %) [20]. В 98 % случаев выявлены двусторонние патологические проявления в легких [20].

По результатам анализа данных КТВР легких у пациентов (*n* = 59), завершивших стационарное лечение при НКИ, через 31,5 ± 7,9 дня в 39 % случаев выявлены фиброзные изменения в легких – паренхиматозные тяжи, ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы [21]. При фиброзных изменениях в легких определены вероятные факторы риска развития фиброза – высокий уровень С-реактивного протеина (> 30 г / л), большой объем поражения легочной ткани, более длительные сроки госпитализации и пребывания в ОРИТ. Выявленные факторы могут косвенно свидетельствовать о развитии фиброзных изменений в легочной ткани через 1 мес. после завершения стационарного лечения.

По данным исследования, посвященного проблеме фиброза легких, в постковидном периоде (через 4,4 мес. после выписки из стационара) обследованы лица, перенесшие НКИ в тяжелой форме (*n* = 76),

32 из которых потребовалась ИВЛ [22]. При КТВР определялись матовое уплотнение (43 %), ретикулярные изменения (39 %), тракционные бронхоэктазы (28 %), неэмфизематозные кисты (1 %), «сотовое легкое» (1 %), внутридольковые изменения (1 %). Рентгенологические паттерны, такие как ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и «соты» отнесены к группе фиброподобных изменений в легких. Среди больных с фиброподобными изменениями в легких 78 % составили лица мужского пола, 69 % – нуждались в ИВЛ, более длительной госпитализации, отмечен также высокий уровень ЛДГ [22]. У больных этой группы определялись более короткая длина теломер лейкоцитов крови и более высокий балл по шкале SOFA по сравнению с таковыми у лиц без фиброподобных изменений в легких [22]. Снижение DL_{CO} установлено у 53 % больных, ФЖЕЛ – у 36 %, дистанции от расчетной при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) – у 59 %. Снижение DL_{CO} статистически значимо (*p* < 0,01) коррелировало с наличием фиброподобных изменений в легочной ткани [22].

Роль укорочения длины теломер лейкоцитов крови у больных с семейными и спорадическими случаями идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) как фактора риска развития ИЛФ подчеркивалась в публикации [23].

G. Raghu et al. предложена схема наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 (см. рис. 2) [24].

Отдаленные результаты функциональных и рентгенологических нарушений у больных в постковидном периоде

Изучена зависимость уровня одышки в соответствии со шкалой одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC) от необходимости респираторной поддержки.

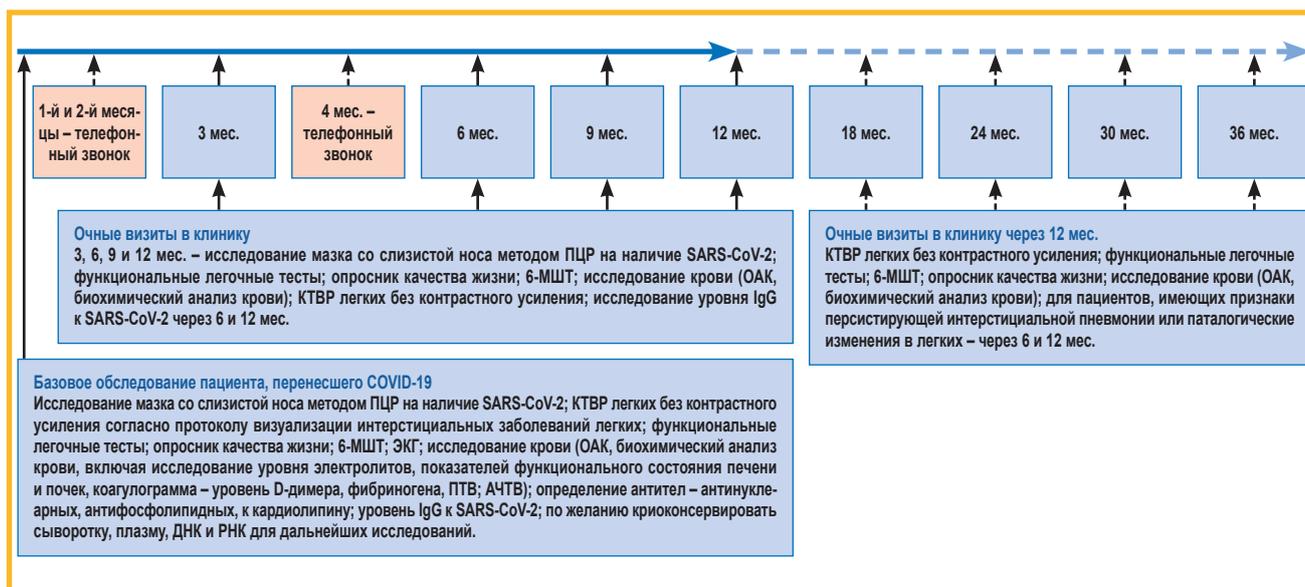


Рис. 2. Рекомендуемая схема наблюдения пациентов, перенесших COVID-19 [24]

Примечание: SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2-го типа; опросник качества жизни – стандартизированные опросники заболеваний органов дыхания, усталости, тревоги и депрессии; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОАК – общий клинический анализ крови; КТВП – компьютерная томография высокого разрешения; ЭКГ – электрокардиография; ПТВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбoplastинное время.

Figure 2. Suggested follow-up care for COVID-19 survivors [24]

Через 6 мес. после НКИ у 74 % больных, которым не требовалась дополнительная кислородотерапия ($n = 1\ 615$), одышка отсутствовала (0 баллов по шкале mMRC). У 26 % выраженность одышки соответствовала ≥ 1 баллу по шкале mMRC [25]. У 64 % пациентов, получающих высокопоточную кислородотерапию, неинвазивную вентиляцию легких или ИВЛ ($n = 111$), одышка также отсутствовала (оценка по mMRC – 0 баллов); у 36 % больных из этой группы

уровень одышки соответствовал ≥ 1 баллу по шкале mMRC [25].

Функциональное состояние легочной ткани у больных через 6 мес. после НКИ в зависимости от типа респираторной поддержки представлено в табл. 2 [25].

Основной рентгенологический паттерн представлен изменениями по типу «матового стекла» в 41 (1-я и 2-я группы) и 45 % (3-я группа) случаев [25].

Таблица 2
Функциональное состояние легких у больных через 6 мес. после COVID-19 в зависимости от типа респираторной поддержки [25]; n (%)

Table 2
Lung function in 6 months after COVID-19 depending on the type of respiratory support [25]; n (%)

Показатель	Респираторная поддержка пациентов			ОШ (95 %-ный ДИ) шкал	
	без дополнительной кислородотерапии	нуждающиеся в дополнительной кислородотерапии	получающие высокопоточную кислородотерапию, НИВЛ, ИВЛ	2-я группа к 1-й	3-я группа к 1-й
Группа	1-я (n = 89)	2-я (n = 172)	3-я (n = 88)		
ОФВ ₁ < 80 % _{доп.}	7 (8)	4 (2)	11 (13)	0,14 (0,03–0,68)*	0,14 (0,03–0,68)*
ФЖЕЛ < 80 % _{доп.}	3 (3)	1 (1)	10 (11)	0,11 (0,01–1,59)	2,09 (0,19–23,02)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,7	7 (8)	13 (8)	2 (2)	0,91 (0,29–2,80)	0,26 (0,03–1,93)
ОЕЛ < 80 % _{доп.}	9 (11) из 83	17 (10) из 165	30 (35) из 86	0,89 (0,33–2,42)	3,00 (0,93–9,67)
ФОЕЛ < 80 % _{доп.}	5 (6) из 83	6 (4) из 165	16 (19) из 84	0,61 (0,17–2,16)	3,93 (0,97–15,82)
ООЛ < 80 % _{доп.}	16 (19) из 83	28 (17) из 164	43 (50) из 86	0,76 (0,33–1,75)	2,75 (1,03–7,37)*
DL _{CO} ** < 80 % _{доп.}	18 (22) из 83	48 (29) из 165	48 (56) из 86	1,61 (0,80–3,25)	4,60 (1,85–11,48)*

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕЛ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких. DL_{CO} – диффузионная способность монооксида углерода, * – $p < 0,05$; ** – диффузионная способность монооксида углерода не скорректирована к гемоглобину.

Note: *, $p < 0,05$; **, diffusing capacity for carbon monoxide is not corrected for hemoglobin.

Таким образом, представленные данные указывают на нарушение функционального состояния легких у больных тяжелой формой НКИ через 6 мес. после завершения стационарного лечения; продемонстрированы также сохраняющиеся патологические изменения в легких по данным КТВР, часть из которых представлена развитием фиброподобных изменений.

Трансплантация легких и COVID-19

Выполнено 12 трансплантаций легких больным с тяжелой формой НКИ (средний возраст – 48 лет), из них 11 – двусторонних [26]. Осложнения в посттрансплантационном периоде ($n = 8$) – острая почечная недостаточность, кровотечение с последующей реторакотомией, плевральный выпот. На 61-й день после трансплантации погиб 1 пациент в связи развитием на фоне тяжелой нейропатии сепсиса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*. Рецидива НКИ не зарегистрировано [26].

27.02.21 выполнена первая трансплантация легких у пациента 58 лет с НКИ [27]. Патологические изменения в легочной ткани характеризовались обширным легочным интерстициальным фиброзом и кровоизлиянием. Вирусные частицы методом просвечивающей электронной микроскопии обнаружены в 12 из 36 проб. Более высокие уровни основных провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1 β , -6) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) определялись в зонах легких с менее выраженным фиброзом по сравнению с зонами выраженных фиброзных изменений, в то время как экспрессия профибротического цитокина TGF- β_1 определялась выше – в зонах значительных фиброзных изменений [27]. Показан более выраженный противовирусный иммунитет в тканях легких, чем во внутригрудных лимфатических узлах, характеризующийся значительной агрегацией CD3⁺CD4⁺ Т-клеток и нейтрофилов в тканях легких [27]. По результатам мультиомического анализа проб тканей легких с фиброзом различной степени выраженности установлены транскрипционные и протеомные изменения, вызванные COVID-19, а также гены / белки, часть из которых связана с развитием таких биологических эффектов, как воспаление, фиброз, фиброз легких, воспалительная реакция, отложение фибрина. Обнаруженные биологические процессы, относящиеся к фиброзу, – «разборка клеточного матрикса» и «катаболический процесс коллагена» – предложено считать причастными к регуляции фиброзных изменений в легочной ткани [27].

F.Bühling *et al.* [28] сообщает о защитной роли катепсина К (CTSK) при фиброзе легких, а также о том, что CTSK играет ключевую роль в легочном гомеостазе через расщепление коллагена. По данным эксперимента показано, что у мышей с дефицитом CTSK после введения блеомицина развился значительный легочный фиброз по сравнению с контрольной группой мышей «дикого» типа. Легочный фибробласт у мышей с дефицитом CTSK проявлял сниженную коллагенолитическую активность, что указывает на роль CTSK в деградации коллагена, тогда как у мы-

шей без дефицита CTSK зафиксирована повышенная экспрессия CTSK в фиброзных областях легких, что указывает на защитную роль CTSK в противодействии чрезмерному отложению коллагенового матрикса в пораженном легком. Аналогично в образцах легких, полученных у пациентов с фиброзом легких, отмечена повышенная активность CTSK легочного фибробласта за счет усиления транскрипции генов и экспрессии белков, а также повышение внутриклеточной коллагенолитической активности. Таким образом, повышенная экспрессия CTSK может отражать механизм защиты легочной ткани в ответ на чрезмерные процессы фиброобразования посредством коллагенолиза, и, вполне возможно, CTSK играет важную роль в фиброзе легких, вызванном НКИ, и причастна к увеличению степени тяжести фиброзных изменений [28].

A.Brahat *et al.* выполнены и описаны 3 случая трансплантации легких у больных COVID-19 (2 мужчин, 1 женщина) [29]. Отмечена тяжелая форма НКИ, проявлявшаяся дыхательной недостаточностью, при которой требовались ИВЛ или экстракорпоральная мембранная оксигенация. В тканях легких обнаружены плотные плевральные спайки, полости некроза и признаки вторичной бактериальной инфекции, в ткани легкого у 1 пациента отмечено наличие множества кист. Ранние образования кист включали острый бронхиолит с внутриальвеолярным скоплением нейтрофилов и хроническое воспаление с гистиоцитозом и гигантскими клетками, выстилающими бронхиолы. Более зрелые кисты не содержали воспалительных клеток, а часть из них ассоциировалась с фиброзом. Образование такого рода кист можно объяснить длительностью ИВЛ, однако точно такие же кисты обнаружены при аутопсии умершего пациента, отказавшегося от проведения ИВЛ. Другими общими гистологическими изменениями являлись диффузное альвеолярное кровотечение, паттерн острой интерстициальной пневмонии с нейтрофильными инфильтратами, утолщение интерстиция за счет фиброзных изменений, наличие участков «сотового легкого», организуемая пневмония, отложение волокон фибрина. При проведении гистологического анализа, а также анализа внеклеточного матрикса обнаружилось много общего в тканях легких у пациентов при терминальной стадии COVID-19 и ИЛФ [29].

По данным итальянских авторов сообщается об обширном поражении трансплантированных легких у 2 пациентов, при гистологическом исследовании у которых обнаружены признаки обычной интерстициальной пневмонии [30].

В совокупности полученные данные позволяют предположить, что у части пациентов с НКИ развивается необратимое фиброзное поражение легких, для которого трансплантация является единственным вариантом спасения [29].

Роль биомаркеров в формировании легочного фиброза

Китайские коллеги настороженно относятся к пациентам с поствоспалительными изменениями в легочной ткани после завершения стационарного лечения

по поводу НКИ [31]. У 70 % из > 60 таких пациентов отмечаются фиброзные изменения в легких, при этом у лиц, перенесших заболевание в тяжелой форме, аналогичные изменения выявляются в 100 % случаев. Однако отдаленных результатов наблюдения не представлено.

В другой публикации, отражающей мнение китайских экспертов, предложено определение уровня биомаркеров в крови у больных с тяжелой формой НКИ, таких как *Krebs von den Lungen* (KL-6), сурфактанного белка D (SP-D) и растворимого рецептора конечного гликирования белков (sRAGE) [32].

KL-6 является высокомолекулярным гликопротеином. Он экспрессируется на апикальной поверхности альвеолоцитов II типа, активация которых происходит на фоне повреждения легочной ткани и гибели альвеолоцитов I типа. Отмечено, что уровень KL-6 достоверно увеличивается в сыворотке крови при интерстициальных заболеваниях легких [33]. Это обусловлено тем, что KL-6 является пролиферативным и хемотаксическим фактором для фибробластов, а также усиливает экспрессию коллагена I и III типов, что позволяет рассматривать его как одну из ключевых молекул, вовлеченных в эпителиально-мезенхимальное взаимодействие и фибрирование при интерстициальных заболеваниях легких [34]. KL-6 является чувствительным маркером, характеризующим активность фиброзирующих процессов в легких [35]. Кроме того, KL-6 повышается в плазме крови при ОРДС [36].

SP-D вырабатывается альвеолоцитами II типа и секретируется в поверхностно-активном слое альвеол. При нарушении целостности альвеолярно-капиллярной мембраны SP-D попадает в кровотоки, где регистрируется повышение его уровня в сыворотке крови выше физиологического уровня [37]. Что касается sRAGE, то он продуцируется пневмоцитами I типа в альвеолах и его повышение в плазме крови связано с повреждением альвеол. Ранее изучалось повышение уровня sRAGE при развитии ОРДС и определена прямая корреляционная связь с его тяжестью и исходом [38].

Установлено, что у пациентов с COVID-19 ОРДС сопровождается повышением уровня биомаркеров повреждения альвеол (KL-6, sRAGE и SP-D).

Наряду с определением в сыворотке крови уровня биомаркеров повреждения альвеол, предлагается рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов, а также исследование легочной функции и проведение КТВР легких через 1, 4, 10 мес. и далее у пациентов с сохраняющимися патологическими изменениями в легких после перенесенной НКИ [31].

О роли антифибротических препаратов

В июне 2020 г. во Франции описан случай быстрого развития пневмофиброза у пациента 38 лет, инфицированного SARS-CoV-2, с формированием «сотого легкого», без заболеваний органов дыхания в анамнезе, но с отягощенной наследственностью (у матери – сахарный диабет, у сына – гемофилия А) [39]. По дан-

ным КТВР при госпитализации выявлены двусторонние изменения в легких по типу «матового стекла». За время лечения механическая вентиляция легких не потребовалась. С целью коррекции дыхательной недостаточности проводилась высокопоточная кислородотерапия 50 л / мин. На 10-й день заболевания пациенту проведена контрольная КТВР, на которой обнаружено развитие обширного пневмофиброза с формированием «сотого легкого» (рис. 3).

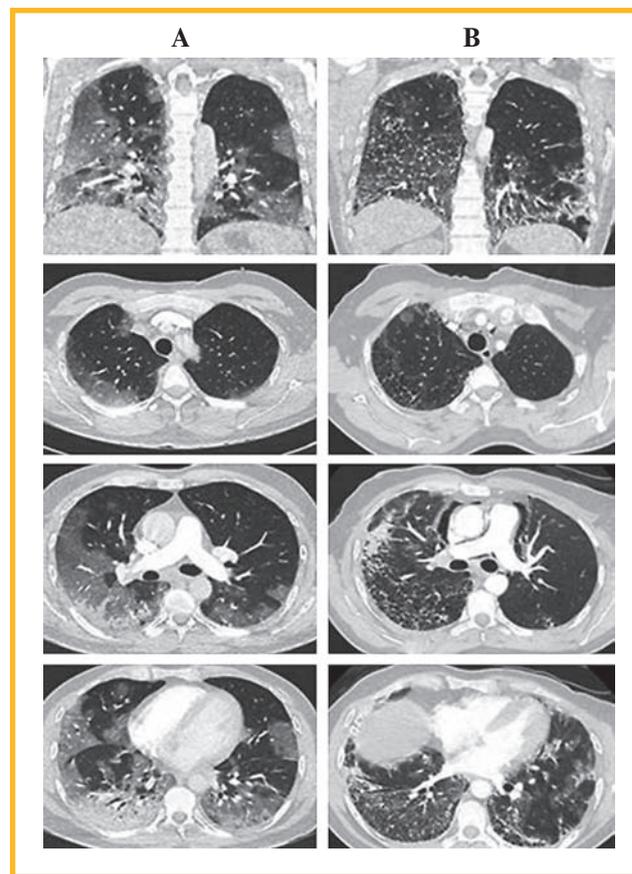


Рис. 3. Данные компьютерной томографии высокого разрешения [39]: А – при поступлении в стационар (поражение легких – 50–75 %); В – на 10-е сутки заболевания

Figure 2. High-resolution computed tomography data [39]: A, on admission to the hospital (percentage of lung damage 50 – 75 %); B, on the 10th day of the disease

В схему лечения включены системные глюкокортикостероиды из расчета 1 мг / кг массы тела с предшествующей пульс-терапией метилпреднизолоном 250 мг в сутки в течение 3 дней. В качестве антифибротической терапии назначен нинтеданиб. На фоне терапии отмечалась положительная динамика заболевания и на 18-е сутки пациент переведен на кислородотерапию 6 л / мин.

При наблюдении за пациентами, получающими антифибротические препараты (пирфенидон или нинтеданиб) по поводу ИЛФ и инфицированных COVID-19, появились следующие вопросы [40]:

- ограничено ли применение антифибротических препаратов у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, отсутствием ингаляционных и парентеральных лекарственных форм?

- ограничено ли применение антифибротических лекарственных средств типичными для препаратов данной группы нежелательными побочными явлениями, а при сочетании с прямыми антикоагулянтами – риском развития кровотечений?

Индийскими исследователями проведен анализ возможных эффектов активации TGF- β у больных с НКИ [41]. По результатам полученных данных с целью предупреждения развития фиброза в легких, повышения антиоксидантной активности и уменьшения интенсивности «цитокинового шторма» предлагается использовать антифибротический препарат пирфенidon [41].

При тяжелом течении COVID-19 на ранних этапах лечения у пациентов с факторами риска развития фиброза легких до проведения ИВЛ рассматривается возможность включения в схему комбинированной терапии антифибротических препаратов [40]. Окончательного подтверждения этому предположению нет, требуются дальнейшие наблюдения за выжившими пациентами, перенесшими COVID-19 в тяжелой форме, и определении роли антифибротических препаратов.

Заключение

Несмотря на то, что с начала пандемии прошло около 2 лет, по многим вопросам требуются дальнейшие исследования и наблюдения. Ученые продолжают с интересом и беспокойством относиться к больным, перенесшим COVID-19, не прекращая поиск биомаркеров, при помощи которых можно было бы предсказывать неблагоприятные исходы заболевания, в т. ч. развитие стойкого нарушения функции легких и фиброзных изменений легочной ткани. Данные о долгосрочном влиянии COVID-19 на здоровье легких пока отсутствуют. До настоящего времени имеющиеся исследования остаются неоднородными, размеры выборок относительно невелики, однако с учетом появляющихся данных продолжают их изучение и попытки обобщения [42]. Широко дискутируется вопрос о том, чего стоит ожидать от выживших после COVID-19 – полного выздоровления, стойкого поражения легких после инфекции, либо прогрессирующего фиброза? Вполне возможно, что уникальные особенности инфекции SARS-CoV-2 могут вызывать специфические физиологические воздействия, которые способствуют развитию профибротической среды [43]. Однозначные ответы на эти вопросы медицинское сообщество сможет получить только через несколько лет, когда накопится более солидный опыт наблюдения за инфицированными SARS-CoV-2.

Литература / References

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>
2. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532. / Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R. et al. [Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532 (in Russian).
3. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
4. Winn W.C., Walker D.H. (eds). *Viral Infections*. In: Dail D.H., Hammar S.P. *Pulmonary Pathology*. New York: Springer, 1994: 429–464. DOI: 10.1007/978-1-4757-3935-0_12.
5. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Этиология, патогенез и патологическая анатомия диффузного альвеолярного повреждения. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (5): 13–16. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-5-13-16. / Chernyaev A.L., Samsonova M.V. [The etiology, pathogenesis, and pathological anatomy of diffuse alveolar lesion]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2005; 1 (5): 13–16. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-5-13-16 (in Russian).
6. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-beta signaling. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (6): 3272–3280. DOI: 10.1074/jbc.m708033200.
7. Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., K. Hemalatha. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (4): 2006–2011. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378.
8. Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6.
9. Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease – associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front. Immunol.* 2020; 11: 587517. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587517.
10. Katzenstein A.L., Bloor C.M., Leibow A.A. Diffuse alveolar damage – the role of oxygen, shock, and related factors: A review. *Am. J. Pathol.* 1976; 85 (1): 209–228.
11. Pratt P.C. Pulmonary capillary proliferation induced by oxygen inhalation. *Am. J. Pathol.* 1958; 34 (6): 1033–1049.
12. Nash G., Blennerhassett J.B., Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276 (7): 368–374. DOI: 10.1056/nejm196702162760702.
13. Hanidziar D., Robson S.C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320 (1): L12–16. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2020.
14. Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. 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. DOI: 10.1111/his.14180.
15. Mo, X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Resp. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
16. Qin W., Chen S., Zhang Y. et al. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (1): 2003677. DOI: 10.1183/13993003.03677-2020.
17. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
18. Ekblom E., Frithiof R., Emilsson Öi. et al. Impaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge. *Respir. Med.* 2021; 182: 106394. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106394.
19. Barisione G., Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiol. Rep.* 2021; 9 (4): e14748. DOI: 10.14814/phy2.14748.
20. Huang W., Wu Q., Chen Z. et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J. Infect.* 2021; 82 (2): e5–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.09.027.
21. Wei J., Yang, H., Lei P. et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J. Xray Sci. Technol.* 2020; 28 (3): 383–389. DOI: 10.3233/xst-200685.
22. McGroder C.F., Zhang D., Choudhury M.A. et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness

- and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021 [Preprint. Posted: April 29, 2021]. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217031.
23. Cronkhite J.T., Xing C., Raghu G. et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (7): 729–737. DOI: 10.1164/rccm.200804-5500C.
 24. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 839–842. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.
 25. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
 26. Bharat A., Machuca T.N., Querrey M. et al. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (5): 487–497. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00077-1.
 27. Chen X.J., Li K., Xu L. et al. Novel insight from the first lung transplant of a COVID-19 patient. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51 (1): e13443. DOI: 10.1111/eci.13443.
 28. Bühling F., Röcken C., Brasch F. et al. Pivotal role of cathepsin K in lung fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2004; 164 (6): 2203–2216. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63777-7.
 29. Bharat A., Querrey M., Markov N.S. et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis secondary to severe COVID-19. *MedRxiv*. 2020; 10.26.20218636 [Preprint. Posted: October 27, 2020]. DOI: 10.1101/2020.10.26.20218636.
 30. Croci G.A., Vaira V., Trabattoni D. et al. Emergency lung transplantation after COVID-19: immunopathological insights on two affected patients. *Gells*. 2021; 10 (3): 611. DOI: 10.3390/cells10030611.
 31. Zhan X., Liu B., Tong Z.H. [Postinflammatory pulmonary fibrosis of COVID-19: the current status and perspective]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43 (9): 728–732. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200317-00359 (in Chinese).
 32. Chinese Research Hospital Association, Respiratory Council [Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43 (10): 827–833. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419 (in Chinese).
 33. Орлова Г. П., Суркова Е. А., Лапин С. В. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (2): 180–185. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185. / Orlova G. P., Surkova E. A., Lapin S. V. [Extrinsic interstitial lung disease activity markers]. *Pulmonologiya*. 2016; 26 (2): 180–185. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185 (in Russian).
 34. Hesselstrand R., Wildt M., Bozovic G. et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 1079–1086. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.015.
 35. Xu L., Yan D.R., Zhu S.L. et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (22): 3073–3077. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/5982>
 36. Sato H., Callister M.E., Mumby S. et al. KL-6 levels are elevated in plasma from patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 142–145. DOI: 10.1183/09031936.03.00070303.
 37. Eisner, M.D., Parsons P., Matthay M.A. et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003; 58 (11): 983–988. DOI: 10.1136/thorax.58.11.983.
 38. Jabaudon M., Blondonnet R., Roszyk L. et al. Soluble receptor for advanced glycation end-products predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): 191–199. DOI: 10.1164/rccm.201501-0020OC.
 39. Combet M., Pavot A., Savale L. et al. Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with Covid-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001808. DOI: 10.1183/13993003.01808-2020.
 40. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (8): 807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
 41. Hamidi S.H., Kadamboor Veethil S., Hamidi S.H. Role of pirfenidone in TGF-β pathways and other inflammatory pathways in acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection: a theoretical perspective. *Pharmacol. Rep.* 2021; 73 (3): 712–727. DOI: 10.1007/s43440-021-00255-x.
 42. Thomas M., Price O.J., Hull J.H. Pulmonary function and COVID-19. *Curr. Opin. Physiol.* 2021; 21: 29–35. DOI: 10.1016/j.cophys.2021.03.005.
 43. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320 (2): L257–265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.

Поступила: 06.06.21

Принята к печати: 31.08.21

Received: June 06, 2021

Accepted for publication: August 31, 2021

Информация об авторах / Author Information

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>).

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National

Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Academic Advisor of “Novaya bol’nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies; tel.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Глушкова Татьяна Валерьевна – врач-пульмонолог Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-33; pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

Tatyana V. Glushkova, pulmonologist, Ural Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a branch of National Medical Research Phthysiology and Pulmonology and Infectious Diseases Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-33; pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

Участие авторов

Лещенко И.В. – научное консультирование, редактирование
Глушкова Т.В. – написание текста

Авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Leshchenko I.V. – scientific consulting and editing
Glushkova T.V. – text writing

The authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article. All have read and approved the final version before publication.

Бронхиальная астма и COVID-19: обзор рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19

В.В.Осипова , Г.Л.Осипова, Е.А.Зарянова, Д.В.Терехов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

При появлении нового заболевания COVID-19 (*CoRoNaVirus Disease-2019*), вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, значительно изменилась привычная схема взаимодействия врача и пациента. По данным крупных исследований выявлен ряд факторов риска развития тяжелого течения заболевания COVID-19 – пожилой возраст, гипертония, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких. Однако бронхиальная астма (БА) и респираторная аллергия не идентифицированы как существенные факторы риска тяжелого течения заболевания, а выявление этих факторов дает важную информацию о патогенезе COVID-19, подходах к базисной, таргетной и аллерген-специфической терапии (АСИТ) в условиях пандемии при различных фенотипах и эндотипах БА. **Целью** обзора явилось обобщение имеющихся в настоящее время знаний о SARS-CoV-2, T2-эндотипе БА, эозинофильном воспалении. Представлены данные исследований по изучению особенностей течения COVID-19 у пациентов с БА, основные рекомендации Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2021) и Министерства здравоохранения Российской Федерации. Показано, что ориентирование на эндотипы и фенотипы БА способствует выбору оптимальной тактики ведения пациентов с COVID-19 и БА. Рассмотрено влияние дисбаланса иммунной системы, провоспалительных цитокинов, эффекторных клеток у больных БА на развитие и прогрессирование COVID-19. Приведены рекомендации по ведению пациентов препаратами базисной, таргетной терапии, АСИТ в условиях пандемии. **Заключение.** Текущие рекомендации по лечению БА, основанные на результатах последних исследований, в контексте с COVID-19 углубляют понимание особенностей течения коорновиральной болезни у пациентов с различными фенотипами и эндотипами БА и подходов к традиционным методам ее лечения согласно клиническим рекомендациям в условиях пандемии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, COVID-19; SARS-CoV-2, иммунный ответ 2-го типа, фенотип, эндотип, ангиотензинпревращающий фермент II типа, интерферон-β, эозинофилы, аллерген-специфическая иммунотерапия, вакцина.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствует.

Для цитирования: Осипова В.В., Осипова Г.Л., Зарянова Е.А., Терехов Д.В. Бронхиальная астма и COVID-19: обзор рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 663–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-663-670

Asthma and COVID-19: An overview of the guidelines for the management of asthma patients during the COVID-19 pandemic

Veronika V. Osipova , Galina L. Osipova, Elena A. Zaryanova, Dmitry V. Terekhov

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The emergence of a new disease COVID-19 (coronavirus disease 2019), caused by the coronavirus named SARS-CoV-2, has significantly changed the usual interaction pattern between a doctor and a patient. Previous large studies have identified risk factors for a severe course of COVID-19, including old age, hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, and chronic obstructive pulmonary disease. However, asthma and respiratory allergy have not been identified as risk factors for the severe disease. These factors give clues to the pathogenesis of COVID-19, approaches to the controller medications, target therapy, allergen-specific immunotherapy (ASIT) in patients with various phenotypes and endotypes of asthma during the pandemic. **The purpose** of this review is to summarize the currently available knowledge about SARS-CoV-2, T2-endotype of asthma, eosinophilic inflammation. The article provides an overview of the data from studies of COVID-19 patients with asthma, the main recommendations of the Global Initiative for Asthma (2021) and the Ministry of Health of the Russian Federation. It shows that targeting the endotypes and phenotypes of asthma can influence the management of COVID-19 patients with asthma. The influence of the imbalance of the immune system, pro-inflammatory cytokines, and effector cells in patients with asthma on the development and progression of COVID-19 is considered. Recommendations are given for the controller medications, targeted therapy, allergen-specific immunotherapy during the pandemic. **Conclusion.** The current recommendations for asthma treatment, based on the latest research of COVID-19, deepen our understanding of the course of COVID-19 in patients with different phenotypes and endotypes of asthma, approaches to traditional methods of treating asthma according to clinical guidelines during the pandemic.

Key words: asthma, COVID-19, SARS-CoV-2, type 2 immune response, phenotype, endotype, type II angiotensin-converting enzyme, interferon-β, eosinophils, allergen-specific immunotherapy, vaccine.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding and sponsorship. This publication was not sponsored.

For citation: Osipova V.V., Osipova G.L., Zaryanova E.A., Terekhov D.V. Asthma and COVID-19: An overview of the guidelines for the management of asthma patients during the COVID-19 pandemic. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 663–670 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-663-670

Несмотря на значительные достижения в области профилактики и лечения, бронхиальная астма (БА) до сих пор остается значительным бременем для глобального здравоохранения [1]. В 1990–2015 гг. распространенность БА увеличилась на 12,6 % [2]. По имеющимся данным, в 2019 г. число больных БА составило 262 млн, зарегистрировано 461 тыс. случаев смерти от этой болезни [3]. Вирусные респираторные инфекции являются наиболее частыми триггерами тяжелых обострений БА у детей и взрослых [4]. По данным многочисленных эпидемиологических исследований показано влияние на развитие обострений БА респираторной инфекции, вызываемой респираторными вирусами, такими как риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус человека, аденовирусы, коронавирусы и вирусы гриппа [5]. С учетом возросшей нагрузки на систему здравоохранения, связанной с коронавирусной болезнью (COVID-19), представляется актуальным обобщение имеющихся в настоящее время рекомендаций по ведению пациентов с БА с различными фенотипами и эндотипами в условиях пандемии COVID-19 для большего понимания течения болезни и более тщательного и актуального выбора терапии.

Целью обзора явилось обобщение имеющихся в настоящее время знаний о SARS-CoV-2, T2-эндотипе БА, эозинофильном воспалении.

Впервые коронавирусы описаны *D.A. Tyrrell* и *M.L. Bynoe* в 1966 г. [6]. Коронавирусы, принадлежащие к подсемейству *Coronaviridae*, – это группа родственных РНК-вирусов, которые инфицируют птиц и млекопитающих. Известно 7 коронавирусов, вызывающих заболевания у людей. Коронавирусы CoV-229E, CoV-NL63, CoV-OC43 и CoV-HKU1 обычно циркулируют в окружающей среде и вызывают легкие, самоограничивающиеся инфекции верхних дыхательных путей (такие как обычная простуда) [7].

Высокопатогенные коронавирусы, включая SARS-CoV (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома), MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) и SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) часто вызывают острую тяжелую пневмонию и могут привести к тяжелым, потенциально смертельным осложнениям [8].

Вирус SARS-CoV-2 – высокопатогенный вирус, передаваемый от человека к человеку. Течение различается от тяжелого респираторного заболевания с вероятностью летального исхода из-за осложнений (особенно у пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями) до бессимптомного. Передача вируса от человека к человеку через бессимптомных пациентов представляет собой одну из основных проблем с точки зрения общественного здравоохранения [9] и в настоящее время нет доказательств, позволяющих разграничить обострения БА, вызванные обычной респираторной вирусной инфекцией (например, риновирусами), и COVID-19 [10].

В целом при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клинические симптомы и их

динамику. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-CoV-2 и возбудителей других респираторных инфекций [11].

В период пандемии COVID-19 предполагалось, что пациенты с аллергией и БА подвергнутся более высокому риску развития тяжелого заболевания, однако *D.M. Halpin et al.*, проанализировав статистические данные из разных стран, пришли к выводу, что БА и аллергия не являются распространенными сопутствующими заболеваниями во время пандемии COVID-19 и по результатам опубликованных в последнее время исследований не доказано, что аллергия и аллергическая БА являются факторами риска обострений БА, обусловленных вирусом COVID-19, а также факторами развития тяжелого течения COVID-19 и не являются факторами, повышающими риск смерти от COVID-19 [12].

Известно, что SARS-CoV-2 содержит высокогликозилированный спайковый гликопротеин, который обладает более высоким родством к рецепторам клетки ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [13] и проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ-2. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза-2 (TMPRSS2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку, что в итоге приводит к слиянию вируса с клеточной мембраной и проникновению вируса в клетку [14]. Рецепторы АПФ-2 экспрессируются преимущественно на эпителиальных клетках носа, рта, легких, сердца, почек и кишечника, иногда – на иммунных клетках (обнаружено, что АПФ-2 имеет тенденцию коэкспрессироваться с HLA-DRB1, который играет центральную роль в иммунной системе) [15, 16]. Носоглотка и ротоглотка являются местами репликации высокоинфекционных аэрозольных частиц, которые выделяются во время чихания, кашля и разговора [17, 18].

Аллергическая БА составляет около 60 % всех случаев БА [19]. Атопический статус может быть важным фактором для исходов COVID-19 при БА. АПФ-2 стимулируется интерфероном (IFN), поэтому его уровень повышается при воздействии вирусной инфекции [16]. Учитывая, что эпителиальные клетки бронхов при БА имеют недостаточный ответ IFN- β на вирусную инфекцию [20], это потенциально может ослаблять естественное увеличение экспрессии АПФ-2 во время инфекции SARS-CoV-2, что в конечном итоге снижает тяжесть заболевания. Снижение количества рецепторов АПФ-2 обнаружено в носовых и бронхиальных эпителиальных клетках у взрослых и детей, страдающих аллергией и аллергической БА, с высоким уровнем иммуноглобулина (Ig) E и сенсибилизацией к аллергенам. У пациентов с неатопической БА снижения экспрессии рецепторов АПФ-2 в клетках не обнаружено [4].

При аллергической и неатопической эозинофильной БА с поздним началом определяется высокий уровень эозинофилов, что связано с обострениями БА, вызванными как аллергенами, так и респираторными вирусами, формированием гиперчувствитель-

ности и ремоделированием дыхательных путей [21]. У пациентов с БА эозинофилы продуцируют преимущественно провоспалительные цитокины, которые способствуют повреждению тканей за счет высвобождения определенных цитотоксических гранулярных компонентов и активных форм кислорода [22, 23].

Согласно результатам ряда исследований показано, что эозинофилы при БА могут проявлять и защитные регуляторные функции во время вирус-индуцированных обострений. Эозинофилы накапливаются в дыхательных путях пациентов с БА и активно участвуют в противовирусном ответе [24]. Так, обнаружено, что при тяжелом течении COVID-19 в крови наблюдалась эозинопения, которая нормализовалась после лечения лопинавиром, что позволяет предположить, что эозинофилы также могут служить маркером улучшения течения COVID-19 [25].

Распределение рецепторов АПФ-2, CD147, CD26 в иммунных клетках и респираторном эпителии при SARS-CoV-2 изучена *U.Radzikowska et al.* Высокая экспрессия АПФ-2 наблюдалась в бронхоальвеолярном лаваже и при биопсии бронхов у пациентов пожилого возраста, с высоким индексом массы тела (ожирением), при БА, хронической обструктивной болезни легких, атопическом дерматите (АтД), гипертонии, у лиц мужского пола. Однако в этом исследовании не упоминался фенотип БА (аллергический или неаллергический). Аналогичные результаты получены при биопсии бронхов у курильщиков, при этом сделано заключение, что курение является фактором повышенной экспрессии АПФ-2 в эпителии дыхательных путей [26]. *S.J.Brake et al.* также предположили, что при курении повышается восприимчивость к SARS-CoV-2 из-за высокой экспрессии АПФ-2 и связали это с тяжелой формой COVID-19 [27].

По данным крупных эпидемиологических исследований по заболеваемости COVID-19 в Китае в период пандемии COVID-19 БА как фактор риска развития

тяжелого течения заболевания при воздействии вируса SARS-CoV-2 не отмечен [28]. При обследовании пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии Сиэтла, показано, что распространенность БА среди них составила 14 % [29].

При анализе влияния атопического статуса по результатам южнокорейского общенационального когортного исследования показан больший риск развития тяжелых исходов COVID-19 (скорректированное отношение шансов (ОШ_{корр.}) – 4,09; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,69–10,52) у пациентов с неаллергической БА по сравнению с таковым при аллергической БА (ОШ_{корр.} – 1,40; 95%-ный ДИ – 0,83–2,41). Это исследование важно, поскольку по его результатам показана разница между аллергической и неаллергической БА и наглядно продемонстрировано, что эти заболевания при COVID-19 необходимо рассматривать отдельно [30].

Иммунный ответ 2-го типа возникает как при атопических заболеваниях, таких как аллергия, БА, АтД, так и при паразитарных гельминтозах, и приводит к выработке интерлейкинов (IL)-4, -5, -9 и -13. *C.Huang et al.* показано, что цитокины иммунного ответа Т2-типа IL-4, IL-13 и т. д., а также эозинофилия могут обеспечить потенциальные защитные эффекты против COVID-19 [31]. *H.Kimura et al.* и *D.J.Jackson et al.* (рис. 1, 2) продемонстрирована более низкая экспрессия АПФ-2 в эпителиальных клетках слизистой носа у пациентов с БА и аллергическим ринитом (АР) по сравнению со здоровыми участниками. Кроме того, показано, что IL-13 (цитокин, связанный с аллергической БА 2-го типа и АР) снижает экспрессию АПФ-2 и увеличивает экспрессию TMPRSS2 в эпителиальных клетках носа и дыхательных путей [4, 32]. *D.J.Jackson et al.* (рис. 3) подтверждено, что у пациентов с аллергической БА, АР и высоким уровнем IgE отмечается снижение экспрессии АПФ-2 в эпителии носа и бронхов [4].

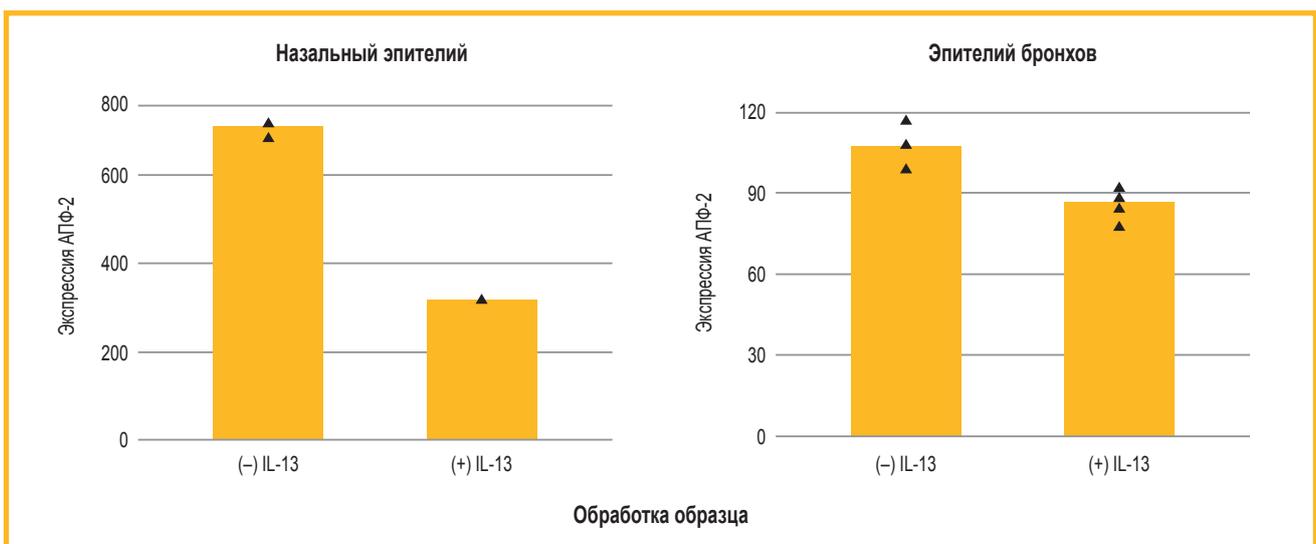


Рис. 1. Снижение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа в эпителии носа и бронхов при выработке IL-13. Адаптировано из [4]

Примечание: АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; IL – интерлейкин.

Figure 1. IL-13 stimulation decreases type II angiotensin-converting enzyme expression in the nasal and bronchial epithelium. Adapted from [4]

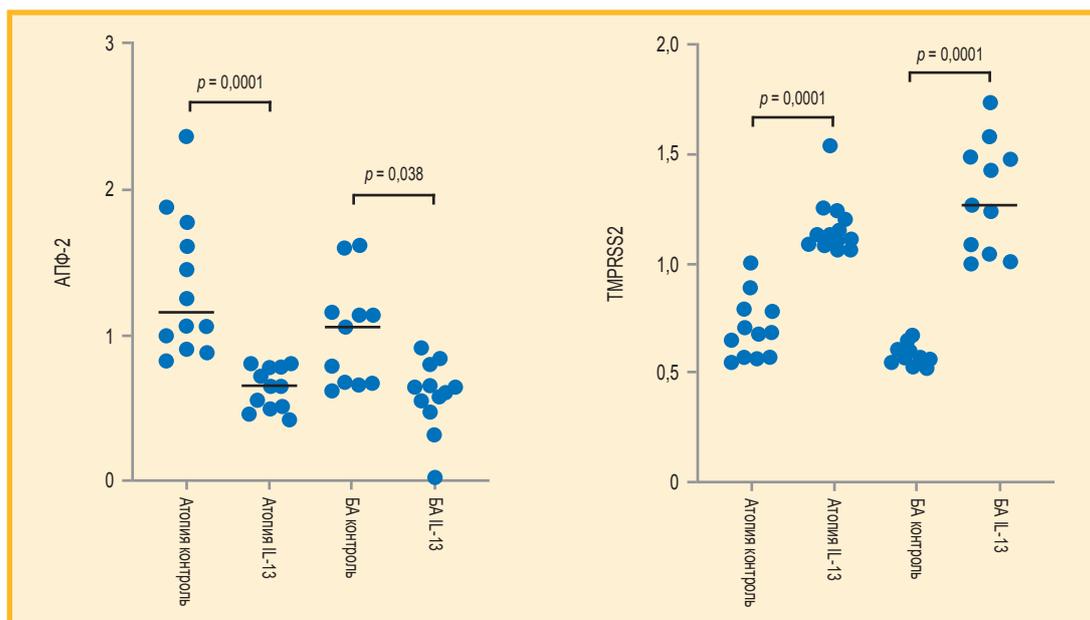


Рис. 2. Снижение уровня ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и увеличение экспрессии TMPRSS2 в эпителиальных клетках дыхательных путей при выработке IL-13 у пациентов с бронхиальной астмой и атопией. Адаптировано из [32]
 Примечание: АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза-2; БА – бронхиальная астма; IL – интерлейкин.

Figure 2. IL-13 exposure reduces type II angiotensin-converting enzyme and increases TMPRSS2 expression in airway epithelial cells of patients with asthma and atopy. Adapted from [32]

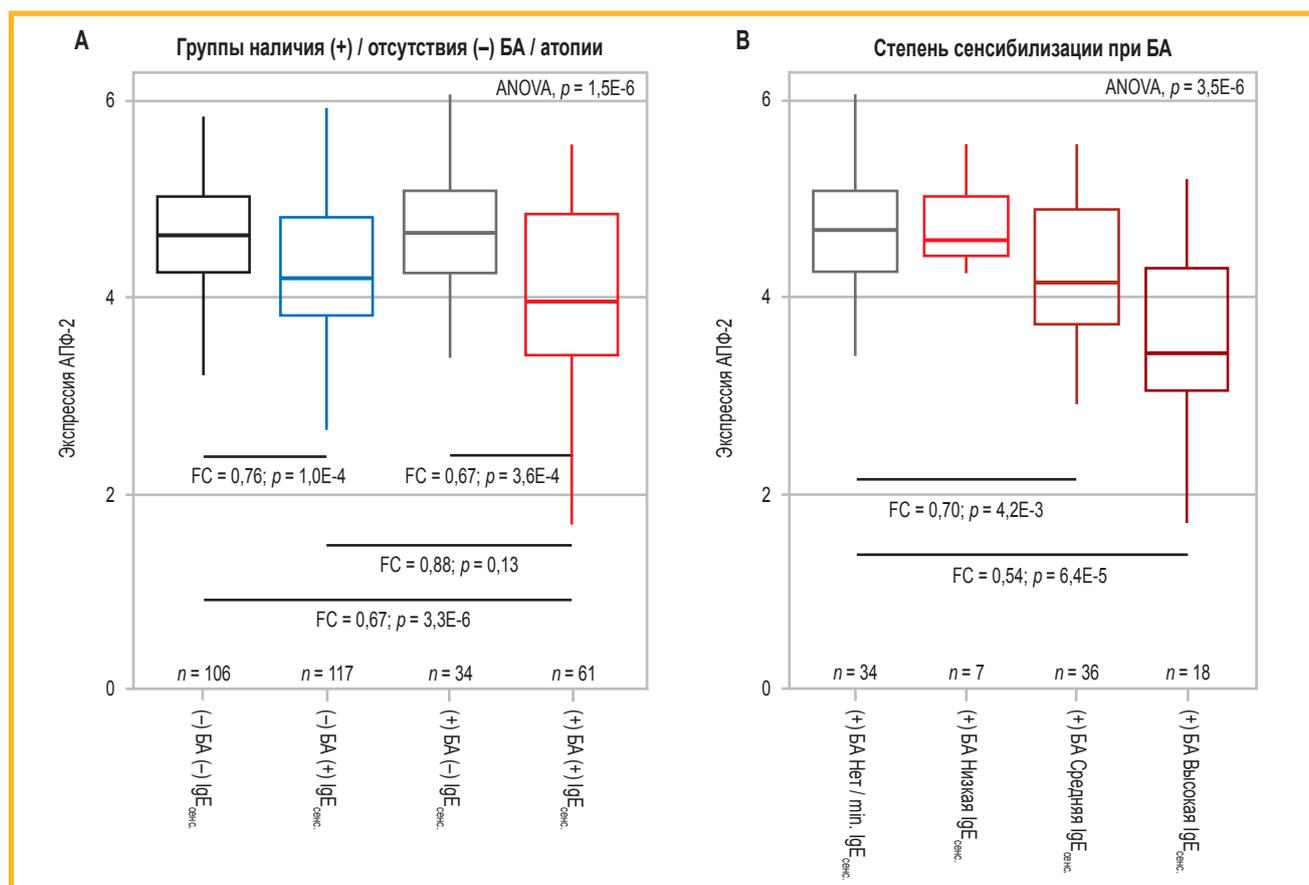


Рис. 3. Снижение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа в эпителии носа и бронхов у пациентов с аллергической сенсibilизацией и аллергической бронхиальной астмой. Адаптировано из [4]
 Примечание: АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; IgE_{сенс.} – сенсibilизи-
 рованный IgE.

Figure 3. Decrease of type II angiotensin-converting enzyme expression in the nasal and bronchial epithelium of patients with allergic sensitization and allergic asthma. Adapted from [4]

При изучении клинической картины и тяжести течения COVID-19 у детей с сочетанием аллергического заболевания и COVID-19 *X. Dong et al.* сделан вывод о том, что у пациентов с иммунными заболеваниями T2-типа, такими как АР или АтД, не отмечалось тяжелого течения COVID-19 [33].

У пациентов с неаллергической БА, как показано по данным исследования Биобанка Великобритании, отмечается более высокий риск развития тяжелой формы COVID-19 [34].

В популяции пациентов с БА, не относящейся к T2-типу БА, в частности у пожилых пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями (ожирение, метаболический синдром и нарушение регуляции глюкозы), иммунная система уже (заранее) запрограммирована на развитие гипертрофического и развития «цитокинового шторма», связанного с COVID-19 [35].

Клиническими симптомами COVID-19 являются лихорадка (83–98 %), сухой кашель (76–82 %), затруднение дыхания (одышка), усталость или миалгия (11–44 %). Сообщалось и о других симптомах, таких как головная боль, боль в горле, боль в животе и диарея. У большинства пациентов с COVID-19 наблюдается нормальное число лейкоцитов, однако у 83,2 % пациентов отмечаются отклонения от нормы при лабораторных исследованиях (лейкопения, лимфопения). Тромбоцитопения носит умеренный характер, но более выражена при тяжелом течении болезни, а также у умерших от COVID-19 [11, 36].

Наиболее распространенным клиническим проявлением COVID-19 является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), которая может привести к прогрессирующей дыхательной недостаточности из-за повреждения альвеол и даже смерти. По данным рентгенографии грудной клетки определяются пятнистые инфильтраты, а при компьютерной томографии органов грудной клетки – инфильтраты «матового стекла» [36].

У всех пациентов с БА должен быть письменный план лечения БА, в который включены инструкции по увеличению базисной терапии и препаратов «скорой помощи» при ухудшении течения БА, применению коротких курсов пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелых обострениях БА, а также рекомендации, в каких случаях и когда обращаться за медицинской помощью. Также пациентам следует рекомендовать во время пандемии оставаться на базисной терапии для поддержания контроля над симптомами БА, при условии, что она позволяет контролировать состояние пациента. Терапия ингаляционными ГКС (иГКС) связана со снижением уровня экспрессии АПФ-2 и TMPRSS, а с учетом возможности распространения вируса SARS-CoV-2 воздушно-капельным путем порошковый ингалятор является предпочтительным во время пандемии [10].

Другие меры предосторожности включают проверку правильной техники ингаляции, рекомендации избегать воздействия известных триггеров БА

(таких как аэроаллергены), соблюдать физическое дистанцирование и регулярную гигиену рук. При пандемии COVID-19 крайне важно продолжить лечение БА иГКС, биологическими препаратами и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) [37–39], т. к. традиционные методы лечения БА, включая иГКС, АСИТ и лечение моноклональными антителами, также могут снизить риск заражения вирусом у пациентов с БА путем снижения воспаления или усиления противовирусной защиты [40].

При текущей пандемии COVID-19 подкожная и сублингвальная иммунотерапия, проводимая у пациентов с БА и аллергией, может быть продолжена, если нет подозрения на инфекцию SARS-CoV-2 и при условии отсутствия контакта с другими пациентами, положительными на SARS-CoV-2, при отрицательном результате теста, выполненного методом полимеразной цепной реакции. Необходимо широко распространять информацию о симптомах инфекции COVID-19 (лихорадка, кашель, одышка и т. д.) с рекомендациями посетителям, имеющим один из этих симптомов, не входить в отделение, где пациенты получают АСИТ [41].

Пациентов, у которых диагностирован COVID-19, а также тех, у кого подозревается инфекция SARS-CoV-2, или у симптоматических пациентов, имеющих контакт с болеющими SARS-CoV-2 и получающих АСИТ подкожным или сублингвальным методом, АСИТ следует приостановить до выздоровления. У пациентов не инфицированных или выздоровевших АСИТ может быть продолжена. Эти рекомендации носят условный характер и могут изменяться по мере получения новых клинических данных [42].

Чтобы начать АСИТ подкожным или сублингвальным методом, у неинфицированных пациентов с аллергией (без известного воздействия вируса SARS-CoV-2 и симптомов COVID-19) или у выздоровевших после COVID-19 в начале лечения и при каждой последующей инъекции или приеме препарата требуется тщательный сбор анамнеза и обследование на наличие признаков инфекции. Необходимо учитывать риск заражения от личного и профессионального окружения пациента [43].

На сегодняшний день используются многочисленные вакцины от COVID-19.

Текущие рекомендации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*) даны для вакцин компании *Pfizer / BioNTech* и *Moderna*. Отмечено, что в целом аллергические реакции на вакцины возникают редко. Вакцины против COVID-19 рекомендуются вводить в медицинских учреждениях, где есть возможность оказать помощь в случае развития анафилактической реакции. Не следует проводить вакцинацию пациентам с тяжелой аллергической реакцией на полиэтиленгликоль в анамнезе или любые другие компоненты вакцин. По данным GINA отмечается отсутствие повышенного риска анафилаксии при применении вакцин *Pfizer / BioNTech* и *Moderna* у больных с пищевой аллергией, аллергией к яду насекомых или другим лекарственным препаратам в анамнезе. При вакцинации реко-

мендуется соблюдать обычные меры предосторожности, такие как сбор анамнеза на предмет аллергии на какие-либо компоненты вакцины. Если у пациента наблюдается лихорадка или другие признаки инфекции, необходимо отложить вакцинацию до полного выздоровления [10].

В Российской Федерации для специфической профилактики COVID-19 у взрослых зарегистрированы следующие вакцины:

- **Гам-КОВИД-Вак** – комбинированная векторная вакцина (дата регистрации 11.08.20), получена биотехнологическим путем, при котором вирус SARS-CoV-2 не используется. Препарат состоит из 2 компонентов – рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II);
- **Гам-КОВИД-Вак-Лео** – комбинированная векторная вакцина (дата регистрации 25.08.20). Препарат состоит из 2 компонентов – рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II);
- **ЭпиВакКорона** – вакцина на основе пептидных антигенов (дата регистрации 13.10.20). Представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адьюванте (алюминия гидроксид);
- **КовиВак** – вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная (дата регистрации 19.02.21). Представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 штамм AYDAR-1, полученного путем репродукции в перерываемой культуре клеток *Vero*, инактивированного β-пропиолактоном;
- **Спутник Лайт** – вакцина для профилактики COVID-19 (дата регистрации 06.05.21). Представляет собой рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 [11].

Также в соответствии с рекомендациями GINA пациентам с БА рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа [10].

В связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности вакцины от COVID-19, вводимой одновременно с другими вакцинами, рекомендуется соблюдать 14-дневный перерыв между вакцинацией от COVID-19 и любой другой вакциной, включая вакцину от гриппа. Пациентам с тяжелой формой БА, получающим биологическую терапию, руководством GINA не рекомендуется проводить биологическую терапию и вакцинацию от COVID-19

в один день, чтобы было легче различить побочные эффекты от терапии и вакцинации в случае их возникновения [10].

Заключение

Таким образом, благодаря полученным результатам анализа данных ряда исследований, показывающих влияние вируса SARS-CoV-2 на различные фенотипы и эндотипы БА, и текущим клиническим рекомендациям углубилось понимание течения COVID-19 у пациентов при различных фенотипах и эндотипах БА и подходов к традиционным методам лечения и ведения пациентов с БА и аллергией в условиях пандемии COVID-19.

Литература / References

1. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R.; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
2. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 203–206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
5. Edwards M.R., Bartlett N.W., Hussell T. et al. The microbiology of asthma. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10 (7): 459–471. DOI: 10.1038/nrmicro2801.
6. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966; 1 (7428): 76–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6.
7. Jonsdottir H.R., Dijkman R. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Virology*. 2016; 13: 24. DOI: 10.1186/s12985-016-0479-5.
8. Chałubiński M., Gajewski A., Kowalski M.L. The relationship between human coronaviruses, asthma and allergy – an unresolved dilemma. *Clin. Exp. Allergy*. 2020; 50 (10): 1122–1126. DOI: 10.1111/cea.13718.
9. Shaker M.S., Oppenheimer J., Grayson M. et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (5): 1477–1488.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
10. Global Initiative for Asthma. GINA: Interim Guidance about COVID-19 and Asthma – Updated 26 April 2021. Available at: <https://ginasthma.org>
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.21). Доступно на: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines]. Version 11 (July 05, 2021). Available at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf (in Russian).
12. Halpin D.M.G., Phan R., Sibila O. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 436–438. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.

13. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020; 9 (1): 601–604. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565.
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–280.e278. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
15. Wu C., Zheng M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of COVID-2019, has significant expression in nasal and mouth tissue, and is co-expressed with TMPRSS2 and not co-expressed with SLC6A19 in the tissues. *Res. Square*. 2020 [Preprint. Posted: March 12, 2020]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-16992/v1.
16. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020; 181 (5): 1016–1035.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
17. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581 (7809): 465–469. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.
18. Dhand R., Li J. Coughs and sneezes: their role in transmission of respiratory viral infections, including SARS-CoV-2. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (5): 651–659. DOI: 10.1164/rccm.202004-1263PP.
19. Asthma and Allergy Foundation of America (AAFA). Allergens and Allergic Asthma. Available at: <https://www.aaafa.org/allergic-asthma>
20. Wark P.A.B., Johnston S.L., Bucchieri F. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J. Exp. Med.* 2005; 201 (6): 937–947. DOI: 10.1084/jem.20041901.
21. Jacobsen E.A., Halmers R.A., Lee J.J., Lee N.A. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood*. 2012; 120 (19): 3882–3890. DOI: 10.1182/blood-2012-06-330845.
22. Min A., Lee Y.A., Kim K.A. et al. NOX2-derived ROS-mediated surface translocation of BLT1 is essential for exocytosis in human eosinophils induced by LTB4. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 165 (1): 40–51. DOI: 10.1159/000366277.
23. Jaquet V., Bedard K. Editorial: Genetic mapping – the path of discovery for novel functions of the NOX NADPH oxidases. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86 (3): 461–463. DOI: 10.1189/jlb.0409243.
24. Nakagome K., Nagata M. Involvement and possible role of eosinophils in asthma exacerbation. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2220. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02220.
25. Liu F., Xu A., Zhang Y. et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 95: 183–191. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.013.
26. Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020; 75 (11): 2829–2845. DOI: 10.1111/all.14429.
27. Brake S.J., Barnsley K., Lu W. et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J. Clin. Med.* 2020; 9 (3): 841. DOI: 10.3390/jcm9030841.
28. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
29. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region – case series. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (21): 2012–2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
30. Yang J., Koh H., Moon 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
31. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
32. Kimura H., Francisco D., Conway M. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 80–88.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
33. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1699–1709. DOI: 10.1111/all.14289.
34. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B. et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 327–329.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.
35. Skevaki C., Karsonova A., Karaulov A. et al. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1295–1301. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.09.017.
36. Del Rio C., Malani O.N. COVID-19 – new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA*. 2020; 323 (14): 1339–1340. DOI: 10.1001/jama.2020.3072.
37. Bloom C.I., Drake T.M., Docherty A.B. et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 699–711. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21) 00013-8.
38. Morais-Almeida M., Aguiar R., Martin B. et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (5): 100126. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100126.
39. Abrams E., Jong G., Yang C. Paediatric asthma and COVID-19. Ottawa: Canadian Paediatric Society; 2020. Available at: <https://www.cps.ca/en/documents/position/paediatric-asthma-and-covid-19>
40. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59 (1): 78–88. DOI: 10.1007/s12016-020-08797-3.
41. Klimek L., Jutel M., Akdis C. et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1546–1554. DOI: 10.1111/all.14336.
42. Pfaar O., Klimek L., Jutel M. et al. COVID-19 pandemic: practical considerations on the organization of an allergy clinic an EAACI/ARIA position paper. *Allergy*. 2021; 76 (3): 648–676. DOI: 10.1111/all.14453.
43. Klimek L., Pfaar O., Worm M. et al. Allergen immunotherapy in the current COVID-19 pandemic: a position paper of AeDA, ARIA, EAACI, DGAKI and GPA. *Allergol. Select.* 2020; 4 (1): 44–52. DOI: 10.5414/ALX02147E.

Поступила: 11.07.21

Принята к печати: 09.09.21

Received: July 07, 2021

Accepted for publication: September 09, 2021

Информация об авторах / Author Information

Осипова Вероника Вячеславовна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

Veronika V. Osipova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., профессор образовательного центра, заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Professor, Educational Center, Head of the Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

Зарянова Елена Алексеевна – к. м. н., научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)
Elena A. Zaryanova, Candidate of Medicine, Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

Терехов Дмитрий Валентинович – к. м. н., научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-2312>)
Dmitry V. Terekhov, Candidate of Medicine, Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-2312>)

Участие авторов

Осипова В.В. – разработка концепции статьи и ее подготовка, сбор, обработка данных, анализ материала, написание и редактирование текста

Осипова Г.Л. – сбор и анализ материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Зарянова Е.А., Терехов Д.В. – редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Osipova V.V. – development of the concept of the article and its preparation, collection and processing of the data, analysis of the material, writing the text, text editing

Osipova G.L. – collection and analysis of the material, text editing, approval of the final version of the article

Zaryanova E.A., Terekhov D.V. – text editing

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, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Инвазивный аспергиллез, ассоциированный с коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19

Н.В.Овсянников¹, О.А.Билевич¹ ✉, Л.А.Зенкова², О.В.Васильева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 11»: 644105, Россия, Омск, ул. Нахимова, 55

Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 г., ставит перед медицинским сообществом новые задачи, при которых требуются неотложные решения. Инвазивный аспергиллез (ИА), ассоциированный с коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, по данным исследований, часто отягощает течение заболевания и приводит к летальному исходу. Представлено клиническое наблюдение острого развития ИА у пациента с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения на фоне хронической соматической патологии без факторов риска развития ИА. При этом отмечалось быстро прогрессирующее течение заболевания, обусловившее летальный исход. **Заключение.** ИА легких диагностирован при гистологическом исследовании аутопсийного материала.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, осложнения, инвазивный аспергиллез.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка работы отсутствовала.

Для цитирования: Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зенкова Л.А., Васильева О.В. Инвазивный аспергиллез, ассоциированный с коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 671–676. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-671-676

Invasive aspergillosis associated with COVID-19

Nikolay V. Ovsyannikov¹ ✉, Olga A. Bilevich¹, Lyudmila A. Zenkova², Olga V. Vasilieva^{1,2}

¹ Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

² Omsk State City Teaching Hospital No.11: ul. Nakhimova 55, Omsk, 644105, Russia

Abstract

The novel coronavirus (COVID-19) pandemic announced by the World Health Organization in March 2020 has brought new tasks to the medical community that require immediate solutions. Recent studies have shown that invasive aspergillosis associated with coronavirus infection caused by COVID-19 often aggravates the course of the disease and leads to death. The article presents a clinical case of acute invasive aspergillosis in a COVID-19 patient with chronic somatic pathology but no risk factors for developing invasive pulmonary aspergillosis. The disease was progressing rapidly and led to a fatal outcome. **Conclusion.** In the case presented, invasive pulmonary aspergillosis was diagnosed with the help of histological examination of autopsy material.

Key words: novel coronavirus disease, COVID-19, complications, invasive aspergillosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The publication had no financial support.

For citation: Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Zenkova L.A., Vasilieva O.V. Invasive aspergillosis associated with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 671–676 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-671-676

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), возникшая в декабре 2019 г. в Ухане (Китай), возбудителем которой оказался оболочечный РНК-вирус SARS-CoV-2 рода *Betacoronavirus*, являющийся рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и коронавирусом неизвестного происхождения, стремительно распространилась по всему миру. Это привело к необходимости объявления 11.03.2020 Всемирной организацией здравоохранения пандемии [1].

Эта пандемия в новейшей истории не имеет аналогов в связи с высокой контагиозностью коронавируса SARS-CoV-2, отсутствием эффективных противовирусных препаратов и вакцин, а также многочисленными случаями тяжелого течения заболевания (20 %

от числа инфицированных) и высокой летальностью (4,86 %) [2]. С января 2020 г. по февраль 2021 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации разработаны 10 версий временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», что отражает динамику получения научной информации по этой проблеме. На протяжении всего периода пандемии интенсивно изучается клиническая картина заболевания, совершенствуются диагностические возможности, уточняются эпидемиологические особенности его развития и распространения, проводится поиск эффективных способов профилактики и лечения [3].

Представлено клиническое наблюдение острого развития инвазивного аспергиллеза (ИА) у пациента с подтвержденной НКИ тяжелого течения на фоне хронической соматической патологии без факторов риска развития ИА.

Клиническое наблюдение

Пациент Х. 73 лет поступил в отделение для лечения НКИ по неотложной помощи 19.05.20 в 23:46 с жалобами на малопродуктивный кашель, выраженную одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, общую слабость.

Анамнез заболевания: болен с 15.05.20, когда после переохлаждения стала повышаться температура до 38 °С, за медицинской помощью не обращался до 19.05.20, когда в связи с нарастающей одышкой и сохраняющейся повышенной температурой вызвал скорую помощь. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) от 19.05.20 выявлены признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии, эмфизема легких. Пациент госпитализирован в отделение для лечения НКИ.

Анамнез. Артериальная гипертензия (АГ), лечение нерегулярное. В 2014 г. диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС). Инфаркт миокарда (без дополнительного уточнения – БДУ), проведено стентирование. Туберкулез, вирусный гепатит, инфекцию вирусом иммунодефицита человека отрицает.

С больными НКИ не контактировал, длительное время за пределы города не выезжал.

Объективно: температура тела – 37,4 °С, состояние при поступлении – тяжелое, сознание ясное, положение активное. Питание достаточное. Кожа бледная, высыпаний нет, влажность обычная. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхательных движений – 21 в минуту, насыщение артериальной крови кислородом – 92 %. При перкуссии над легкими – звук легочный, несколько укороченный под обеими лопатками, одинаковый над симметричными участками грудной клетки. Дыхание жесткое, под обеими лопатками – единичные сухие гудящие хрипы. Пульс – 90 в минуту, удовлетворительных свойств. Артериальное давление – 130 / 60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Отоков нет. Стул и диурез не нарушены.

Диагноз: вероятная НКИ, вызванная COVID-19, тяжелое течение. Внегоспитальная 2-сторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность II степени. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (БДУ). Стентирование в 2014 г. АГ III стадии, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А, II функционального класса (ФК).

Назначено лечение: калетра 200 / 50 мг по 2 таблетки 2 раза в день, цефоперазон / сульбактам по 2,0 внутривенно 2 раза в день, левофлоксацин 1,0 внутривенно 1 раз в сутки, позже назначен Меропенем 3,0 мг в сутки, гепарин 5 000 ед. подкожно 3 раза в сутки. Ингаляции увлажненного кислорода в пром-позиции. Затем к лечению добавлен гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день, азитромицин, интерферон 1b, преднизолон 30 мг в сутки.

В табл. 1 представлены результаты исследования РНК коронавируса SARS/2019-nCoV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (мазок из носоглотки), в табл. 2 – общего и биохимического анализов крови пациента.

Таблица 1
РНК коронавируса SARS/2019-nCoV методом полимеразной цепной реакции (мазок из носоглотки) пациента Х. 73 лет

Table 1
Nasopharyngeal swabs for RNA SARS/2019-nCoV by PCR of the patient X. 73 years of age

№ 27088/9166 от 20.05.20	№ 33746/2425 от 28.05.20	№ 34869/3062 от 30.05.20
Положительно	Отрицательно	Отрицательно

Таблица 2
Показатели лабораторных исследований крови пациента Х. 73 лет

Table 2
Blood counts and biochemistry of the patient X., 73 years of age

Показатель	Референтный интервал	20.05.20	24.05.20	29.05.20	31.05.20	04.06.20	07.06.20
Гемоглобин, г / л	130–170	155	151	129	132	123	107
Эритроциты, × 10 ¹² / л	4–5	5,5	5,49	4,5	4,71	4,3	3,89
Тромбоциты, × 10 ⁹ / л	180–320	243	251	190	142	150	104
Лейкоциты, × 10 ⁹ / л	4–9	6,0	9,9	11,0	12,1	15,6	18,2
СОЭ, мм / ч	2–10	45	10	43	50	33	48
Палочкоядерные, %	16	0	7	2	5	5	18
Сегментоядерные, %	45–70	70	74	81	72	93	78
Лимфоциты, %	19–37	25	14	16	20	1	1
Общий белок, г / л	64–83	70,2	68	53,3	60,8	55,7	49
Мочевина, ммоль / л	1,67–8,3	11,8	12,0	15,4	16,7	7,3	8,7
Креатинин, мкмоль / л	62–124	148,8	156	159	154,3	120,0	152
Глюкоза, ммоль / л	3,9–6,4	5,0	–	8,8	5,9	5,2	5,4
Билирубин общий, мкмоль / л	≤ 17	7,7	12,7	28,0	10,4	6,4	17,0
Аланинаминотрансфераза, ед. / л	3–49	140,0	91	44	35,8	24	42
Аспартатаминотрансфераза, ед. / л	< 45	100,9	82	85	46,4	33	30
С-реактивный белок, мг / л	< 10	30	70	34	15	32	50

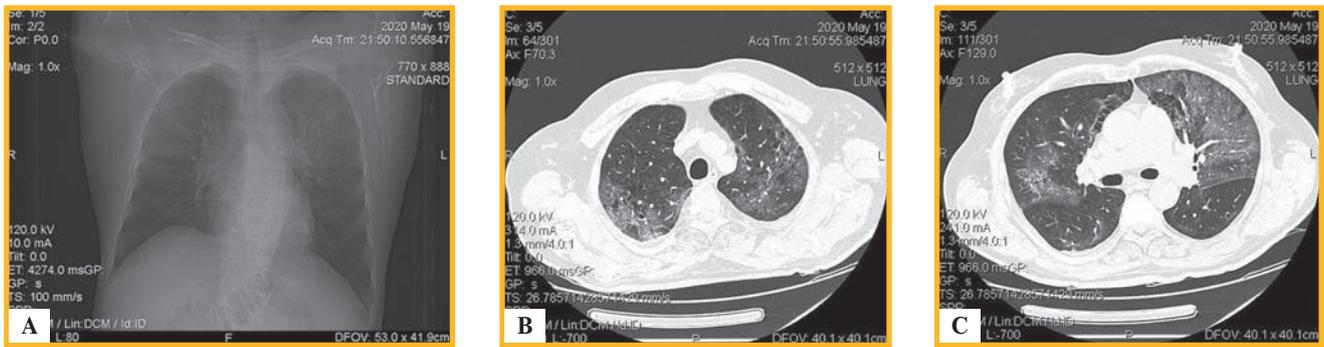


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больного X. 73 лет от 19.05.20
Figure 1. Chest multispiral CT of patient X, 73 years old, dated May 19, 2020

В общем анализе мочи в динамике отмечалась протеинурия ($\leq 0,2$ г / л), микрогематурия (3–4 эритроцита в поле зрения).

По данным электрокардиографии отмечались признаки очаговых изменений в области межжелудочковой перегородки, изменения верхушки и задней стенки левого желудочка – без существенной динамики.

По данным МСКТ ОГК от 19.05.20 – признаки 2-сторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. Эмфизема легких. Легочная гипертензия (рис. 1).

По данным МСКТ ОГК от 23.05.20 – признаки 2-сторонней вирусной пневмонии тяжелой степени, высокая вероятность COVID-19.

По результатам рентгенографии ОГК от 26.05.20 (рис. 2) во всех отделах правого легкого и преимущественно в верхнем отделе левого легкого определяются участки снижения пневматизации легочной ткани, склонные к слиянию. Купол диафрагмы прослеживается. Легочный рисунок проследить не представляется возможным. Средостение не смещено, конфигурация его не нарушена.

По данным рентгенографии ОГК от 05.06.20 (рис. 3) отмечается выраженная отрицательная динамика – в обоих легких увеличилась распространенность участков инфильтрации легочной ткани с преобладанием высокоинтенсивных участков снижения пневматизации / консолидации легочной ткани. Легочный рисунок деформирован за счет пневмофиброза. Средостение не смещено, конфигурация его не нарушена. Заключение: признаки двусторонней пневмонии.

25.05.20 консультирован с применением телемедицинских технологий в региональном консультативном центре анестезиологии-реаниматологии для взрослых по вопросам диагностики и лечения

НКИ. Диагноз и лечение согласованы. Рекомендации выполнены в полном объеме.

В процессе лечения отмечалась некоторая положительная динамика в период 19.05.20 по 27.05.20, однако с 29.05.20 состояние пациента вновь стало прогрессивно ухудшаться и, несмотря на проводимую интенсивную терапию, 08.06.20 в 03:30 зафиксирована биологическая смерть.

По данным проведенной 08.06.20 аутопсии выявлены следующие патологические изменения: органы кровообращения – в нижней трети задней стенки левого желудочка и верхушки сердца трансмурально расположен плотный белесоватый рубец, стенки коронарных артерий плотные, утолщены, просвет их эксцентрично сужен на $1/3$, атероматозными бляшками с кальцинозом, на 0,5 см от устья огибающей ветви левой коронарной артерии в просвете сосуда расположен стент, просвет его свободный. Органы дыхания – просвет гортани и трахеи пуст, свободно проходим, слизистая оболочка тусклая, полнокровная, бронхи сближены, деформированы, просвет неравномерный, слизистая оболочка отечная, полнокровная, тусклая, в просвете бронхов на всем протяжении – слизисто-гнойная мокрота, оба легких сниженной воздушности, пневмонические очаги серо-красные сливные, без четких контуров, до 1,5–2,5 см, вокруг бронхов равномерно во всех отделах легких расположены очаги деструкции диаметром до 0,5 см грязно-серого цвета, придающие легким губчатый вид.

Гистологическое исследование. Миокард – перичеллюлярно и периваскулярно расположена волокнистая соединительная ткань. Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы. Постинфарктный рубец представлен грубоволокнистой соединительной тканью; эндокард, прилежащий к постинфарктному рубцу, значительно



Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки больного X. 73 лет от 26.05.20

Figure 2. Chest radiography of patient X, 73 years old, dated May 26, 2020



Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки больного X. 73 лет от 05.06.20

Figure 3. Chest radiography of patient X, 73 years old, dated June 05, 2020

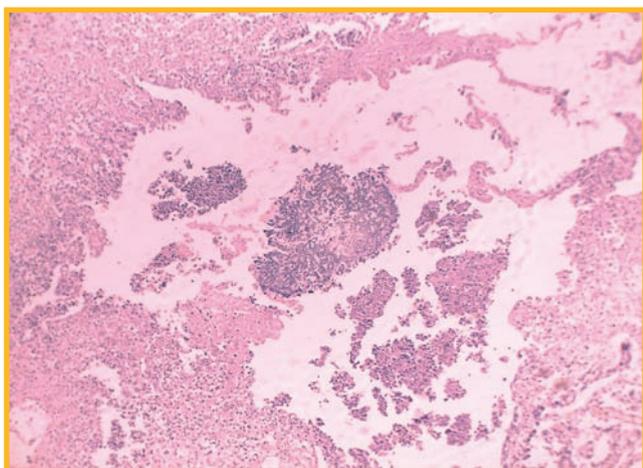


Рис. 4. Ткань легкого. Септированные гифы аспергилл среди гнойного экссудата. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 4. Lung tissue. Septate hyphae of aspergillus in the purulent exudate. Hematoxylin and eosin staining (magnification $\times 100$)

утолщен за счет склероза. Легкие – во всех отделах отмечается воспалительная реакция с гранулематозным и пиогенным компонентом, представленная разрастанием гранулематозной ткани с эпителиоидными, лимфоидными и гигантскими многоядерными клетками, некрозами, очагами гнойного расплавления. Аспергиллы формируют округлые образования из равномерно септированных гиф, мицелий имеет сферический вид с выраженным радиарным направлением. Гифы грибов расположены в грануляциях, в просвете эктазированных бронхиол и абсцессов (рис. 4, 5). Несептированные гифы среди гнойно-некротического детрита имеют псевдокапсулу из фибрина. В некоторых полях зрения расположены крупные образования, напоминающие стеригмы, окруженные конидиями. Стенки бронхов на протяжении от главных бронхов до терминальных бронхиол разрушены, в крупных бронхах видны сохранившиеся фрагменты стенки с наличием хряща, стенка замещена грануляциями, в мелких бронхах сохранена адвентиция. В просвете бронхиального дерева расположен некротический детрит и гнойный экссудат. Во всех полях зрения стенки альвеол утолщены за счет склероза, в просвете расположен организованный воспалительный экссудат, соединительная или грануляционная ткань, пролиферирующие гиперплазированные альвеолоциты. Фиброз междольковой соединительной ткани.

Обсуждение

Представлено клиническое наблюдение ИА, ассоциированного с COVID-19 тяжелого течения. До заболевания COVID-19 у пациента не отмечено факторов риска развития клинической картины ИА. По данным МСКТ ОГК от 19.05.20 и 23.05.20, признаков, характерных для ИА (мелкие очаги, связанные с сосудами и расположенные субплеврально, симптом «ореола», участки уплотнения легочной паренхимы треугольной формы с широким основанием, прилежащими к плевре), не выявлено. Признаки «матового стекла» не являются специфичным симптомом ИА и могут определяться при НКИ. Поздними признаками ИА, полученными при помощи компьютерной томографии высокого разрешения, являются очаги деструкции, симптомы «погремушки» и «полумесяца» [4].

Аспергиллез – заболевание, которое вызывается микроскопическими грибами (микромикетами) и относится к оппортунистическим микозам. У иммунокомпетентных людей не развивается. К факторам риска развития ИА относятся:

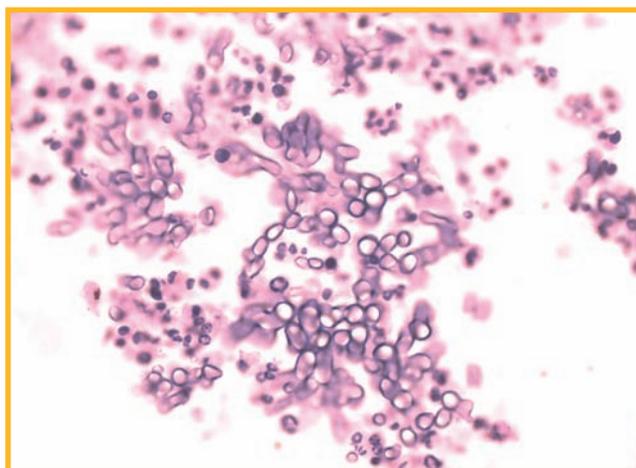


Рис 5. Ткань легкого. Септированные гифы аспергилл. Окраска гематоксилином и эозином; иммерсия, $\times 1\,000$

Figure 5. Lung tissue. Septate hyphae of aspergillus. Hematoxylin and eosin staining (immersion, magnification $\times 1,000$)

- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9 / л$ в течение > 10 дней в период диагностики или в предыдущие 60 дней);
- длительное (> 3 нед.) лечение системными глюкокортикостероидными гормонами в дозе $> 0,3$ мг / кг преднизолона в предшествующие 60 дней;
- использование препаратов цитостатического действия;
- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга;
- синдром приобретенного иммунодефицита;
- первичный иммунодефицит [4].

В последние годы отмечается увеличение частоты развития ИА у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии в отсутствие типичных факторов риска. Это, вероятно, обусловлено нарушением у подобных пациентов мукоцилиарного клиренса, микроциркуляции в легких, а также развитием вторичного иммунодефицита из-за основного заболевания и проводимой терапии.

Методами диагностики ИА являются:

- МСКТ легких;
- определение антигена галактоманна в сыворотке крови, лаважной жидкости бронхов;
- культуральное исследование мокроты, лаважной жидкости и биопсийного материала.

НКИ вызывает гиперактивацию врожденного иммунного ответа без сопутствующего перехода к адаптивному иммунному ответу. При тяжелом течении заболевания, в отличие от ожидаемого лимфоцитоза, это проявляется преобладанием нейтрофильного лейкоцитоза, что обусловлено способностью вируса увеличивать экспрессию мембранного рецептора НК-клеток 2-го типа (NKG2A) и сопровождается функциональным истощением $CD8^+$ -лимфоцитов и естественных киллеров, подавлением врожденного и адаптивного иммунитета [5].

Кроме того, имеет значение диморфизм симптомов, обусловленный изменением функциональной активности иммунитета, связанный со старением

организма, что проявляется Т-клеточной лимфопенией, снижением активности нейтрофилов, макрофагов и смещением цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа [6].

В описываемом клиническом наблюдении отмечались лейкоцитоз, лимфопения, что, вероятно, было обусловлено тяжелой вирусной инфекцией. Лечение иммунобиологическими препаратами не проводилось, в период госпитализации назначался преднизолон *per os* 30 мг в сутки.

Известно, что при ИА может осложняться течение тяжелых вирусных инфекций. В этом случае ИА отличается от классического тем, что у пациентов исходно отсутствовали иммунодефицит и нейтропения, но вирусное заболевание протекало с альвеолярным повреждением, расстройством мукоцилиарного клиренса, микроциркуляторными нарушениями, системной иммуносупрессией [7].

До пандемии COVID-19 подобные случаи в реальной клинической практике были редки, поэтому врачи инфекционных отделений для лечения НКИ с этой патологией незнакомы. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 7-й версии от 06.03.20, которые действовали в период лечения пациента в приведенном клиническом наблюдении, не содержат информации о возможном развитии ИА у таких пациентов; указание на наличие возможных неконкретизированных грибковых осложнений появилось в редакции указанных рекомендаций 10-й версии от 08.02.21.

По данным МСКТ легких, выполненных на начальных стадиях заболевания, характерных признаков не обнаруживается; определение антигена галактоманна в сыворотке крови и лаважной жидкости бронхов в большинстве инфекционных отделений не проводится, поскольку не входит в стандарт обследования пациентов с COVID-19. При проведении культурального исследования требуются значительное время и посев на специальные среды, что в случае скоротечного течения заболевания не позволяет провести верификацию ИА. Кроме того, речь идет об обследовании крайне тяжелых инфекционных больных, у которых проводится искусственная вентиляция легких в отделениях реанимации, что ограничивает применение инвазивных методов исследования из-за опасности инфицирования персонала.

Во 2-м полугодии 2020 г. в литературе появилась информация об ИА, ассоциированном с COVID-19. Так, по данным обзора клинических случаев тяжело-го течения COVID-19, частота сочетания COVID-19 с ИА у пациентов без традиционных факторов риска развития ИА составляет 19,6–33,3 %, а летальность — 64,7 % [8]. По данным других работ, ИА является потенциальным осложнением COVID-19 (частота — 8–33 %) [9]. В российских публикациях такой информации не представлено.

По данным приведенного клинического наблюдения показано, что пациент, заболевший COVID-19 15.05.20, госпитализирован 19.05.20. РНК корона-

вируса SARS/2019-nCoV подтверждена 20.05.20 методом ПЦР. Заболевание тяжело протекало на фоне хронической соматической патологии (ИБС; атеросклеротический и постинфарктный (БДУ) кардиосклероз; стентирование в 2014 г.; ХСН 2А, II ФК; АГ III степени; хроническая обструктивная болезнь легких III стадии по классификации Глобальной инициативы по изучению хронической обструктивной болезни легких (стадия III D согласно классификации *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Обострение. Эмфизема легких. Легочная гипертензия). Благодаря проводимой в стационаре терапии в период 19–27.05.20 состояние пациента стабилизировалось, однако в дальнейшем прогрессивно ухудшилось, несмотря на интенсивную терапию, что было обусловлено развитием у пациента в течение короткого периода тяжелого осложнения основного заболевания — COVID-19-ассоциированного ИА легких.

Заключение

Новые научные знания, полученные при изучении НКИ, свидетельствуют о том, что патогенез этого заболевания выступает как значимый фактор риска развития ИА у пациентов с тяжелым течением COVID-19. COVID-19-ассоциированный ИА легких следует рассматривать не как самостоятельное заболевание, а как осложнение COVID-19, которое может развиваться на определенном этапе.

В 2020 г. опубликован консенсус Европейской конфедерации медицинской микологии (*European Confederation of Medical Mycology* – ЕСММ) и Международного общества микологии человека и животных (*International Society for Human and Animal Mycology* – ISHAM) для исследований и клинических рекомендаций по определению и лечению COVID-19-ассоциированного ИА легких [10]. Представляется необходимым включение в новую версию временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» информации о диагностике, формулировке заключительного диагноза и лечении ИА у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, вызванного НКИ.

Литература

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: March 03, 2021].
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [Дата обращения: 13.03.21].
4. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
5. Yaqinuddin A., Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Mon-

- alizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109777.
6. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708.
 7. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A. et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (1): 18–25. DOI: 10.3201/eid2701.202896.
 8. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54 (1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.
 9. Borman A.M., Palmer M.D., Fraser M. et al. COVID-19-associated invasive aspergillosis: data from the UK national mycology reference laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 59 (1): e02136–20. DOI: 10.1128/JCM.02136-20.
 10. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21 (6). e149–162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.
 3. Ministry of Health of the Russian Federation [The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19): Temporary guidelines]. Version 10 (08.02.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МП_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [Accessed: March 13, 2021] (in Russian).
 4. Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology: national guide. Short edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
 5. Yaqinuddin A., Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109777.
 6. Kostinov M.P., Markelova E.V., Svitich O.A., Polishchuk V.B. [Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708 (in Russian).
 7. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A. et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (1): 18–25. DOI: 10.3201/eid2701.202896.
 8. Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54 (1): 46–53. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.
 9. Borman A.M., Palmer M.D., Fraser M. et al. COVID-19-associated invasive aspergillosis: data from the UK national mycology reference laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 59 (1): e02136–20. DOI: 10.1128/JCM.02136-20.
 10. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21 (6). e149–162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.

Поступила: 23.03.21
Принята к печати: 15.06.21

References

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: March 03, 2021].

Received: May 23, 2021

Accepted for publication: June 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Овсянников Николай Викторович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajjovs@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Nikolay V. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajjovs@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Билевич Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Olga A. Bilevich, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Зенкова Людмила Алексеевна — заведующая отделением для лечения COVID-19 Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 11»; тел.: (3812) 28-42-88; e-mail: leon-biki@mail.ru

Lyudmila A. Zenkova, Head of Department for the treatment of COVID-19, Omsk State City Teaching Hospital No.11; tel.: (3812) 28-42-88; e-mail: leon-biki@mail.ru

Васильева Ольга Валентиновна — к. м. н., ассистент кафедры анатомии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая патологоанатомическим отделением стационара Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 11»; тел.: (3812) 61-82-29; e-mail: ovomsk55@mail.ru

Olga V. Vasilyeva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Human Anatomy, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Pathological Department of Omsk State City Teaching Hospital No.11; tel.: (3812) 61-82-29; e-mail: ovomsk55@mail.ru

Участие авторов

Овсянников Н.В., Билевич О.А. — обработка материала, написание статьи, редактирование

Зенкова Л.А., Васильева О.В. — сбор и обработка материала
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A. — processing the material, writing the article, editing

Zenkova L.A., Vasilyeva O.V. — collection and processing of the material
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.

Глубокоуважаемые читатели!

Сегодня внимание всего медицинского сообщества приковано к изучению новой нозологической формы — постковидного состояния. В настоящее время — это широко распространенная патология, проявляющаяся у 10–35 % пациентов, перенесших новую коронавирусную болезнь. Клинические маски его многообразны и включают в себя широкий спектр проявлений, в т. ч. астенический синдром.

Впервые термин “*postviral fatigue syndrome*” появился в описаниях клинических наблюдений *P.O. Began et al.* в 1985 г., а в отечественной медицинской литературе — под названием «синдром постлевирусной астении» (СПА) — в работе академика А.Г.Чучалина и Д.Г.Солдатова в 1989 г., которая представлена Вашему вниманию. Появление признаков хронической усталости и астении авторы связали с перенесенной вирусной инфекцией, указав в качестве возможных причин их развития прямое повреждающее действие вируса или его персистенцию в различных органах и тканях. Основу для такого утверждения составили результаты анализа литературных данных о выявлении высокого титра специфических антител, а в ряде случаев — подтверждение у пациентов с хронической усталостью длительной персистенции герпес- и энтеровирусов.

В 1990-е годы определены клинические критерии СПА, который многими исследователями описан как доброкачественный миалгический эцефаломиелит — наличие изнуряющей усталости и постнагрузочной слабости, развивающейся непосредственно после воздействия или в течение 1 суток; сочетание когнитивной дисфункции, нарушение памяти и концентрации внимания, головной боли, боли в суставах и мышцах, нарушение сна, повторяющиеся симптомы вирусных инфекций, такие как боль в горле и увеличение лимфатических узлов. Помимо недомогания после нагрузки, у больных может развиваться множество дополнительных симптомов, например: учащенное сердцебиение, проблемы с терморегуляцией тела, повышенное потоотделение, плохая толерантность к положению стоя.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицирует СПА (*Postviral fatigue syndrome* — усталость после перенесенной вирусной болезни) как неврологическое заболевание, выделяя его в качестве независимой нозологической формы в Международных классификациях болезней 10-го (G93.3) и 11-го (8E49) пересмотров.

Длительное время СПА отождествлялось с синдромом хронической усталости (СХУ), — заболеванием неясной этиологии, проявляющимся похожими клиническими симптомами. Это неудивительно, поскольку история изучения СХУ неразрывно связана со вспышками и эпизодами вирусных инфекций. Так, свое название СХУ получил в 1984 г., когда *P.Cheney* описал вспышку этого заболевания более чем у 200 человек, проживающих в небольшом городке Инклайн Вилледж (*Incline Village*), Невада, США. После вспышки сезонных простудных заболеваний больные ощущали депрессию, ухудшение настроения, мышечную слабость. Похожие вспышки заболевания случались и раньше — в США (Лос-Анджелес, Калифорния, 1934; Флорида, 1956), Исландии (1948), Великобритании (Лондон, 1955). В 1988 г. Центром по контролю над заболеваниями США (*The Centers for Disease Control (CDC)*, Атланта, США) СХУ выделен в отдельную нозологию, в возникновении которой вирусная инфекция занимает одно из ведущих мест. Однако последующее изучение СХУ привело исследователей к выводу о возможности неинфекционной этиологии этого заболевания.

Является ли СПА одной из форм СХУ или его синонимом? Большинство исследователей в настоящее время СХУ трактуется как гетерогенное состояние с многофакторной этиологией, в формировании которой перенесенная вирусная инфекция является лишь одной из возможных причин. По их мнению, этиопатогенез СХУ может также включать в себя нейроэндокринные и иммунные нарушения, дисфункцию головного мозга, различные метаболические факторы, следовательно, СПА, скорее всего, является лишь одной из форм СХУ. ВОЗ предлагает классифицировать хроническую усталость невирусной этиологии в раздел R53.82 (*Chronic fatigue*), а СПА — в G93.3 (*Postviral fatigue syndrome*).

Предлагаемая Вашему вниманию лекция академика А.Г.Чучалина и Д.Г.Солдатова «Синдром постлевирусной астении»* была опубликована в журнале *Терапевтический архив* в 1989 г. За прошедшие годы спектр возможных возбудителей СПА значительно расширился и включает в себя на сегодняшний день помимо перечисленных герпесвирусов (Эпштейна–Барр), простого герпеса, ветряной оспы, человеческого вируса герпеса 6-го типа и цитомегаловируса, энтеровирусов (Коксаки В), ретровирусов, также вирусы гриппа, коронавируса, вирус болезни Борна, вирус, подобный ксенотропному вирусу мышинной лейкемии, гепатита С, парвовирусы, а также хронические микоплазменные и риккетсиозные инфекции.

Несмотря на очевидный прогресс в расшифровке тонких механизмов возникновения СПА, многие симптомы и клинические особенности этого заболевания, описанные А.Г.Чучалиным и Д.Г.Солдатовым в 1989 г., вероятно, сохраняют свою актуальность и до настоящего времени. Представляется, что они могут быть в значительной мере быть экстраполированы и на новое постковидное состояние.

* Статья впервые опубликована в журнале *Терапевтический архив*. 1989; 61 (10): 112–116. Ретроспективная публикация содержит незначительные редакторские правки.

* The article was first published in the *Terapevticheskiy arkhiv* journal. 1989; 61 (10): 112–116. Flashback contains minor editorial changes.

Синдром постлевирусной астении (лекция)

А.Г.Чучалин, Д.Г.Солдатов

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

Для цитирования: Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г. Синдром постлевирусной астении (лекция). *Терапевтический архив*. 1989; 61 (10): 112–116.

Post-viral fatigue syndrome (lecture)

Alexander G.Chuchalin, Dmitry G. Soldatov

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

For citation: Chuchalin A.G., Soldatov D.G. Post-viral fatigue syndrome (lecture). *Terapevticheskiy arkhiv*. 1989; 61 (10): 112–116 (in Russian).

Астения — один из распространенных синдромов, встречающихся в медицинской практике при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Под астенией обычно понимают состояние, характеризующееся повышенной утомляемостью, частой сменой настроения, раздражительной слабостью, гиперестезией, слезливостью, вегетативными нарушениями и расстройствами сна. Отсутствие патогномичности, самостоятельной нозологической оформленности, а также научно обоснованных подходов к объяснению этого явления приводит зачастую к его недооценке врачами, а это, в свою очередь, — к ошибкам в диагностике и лечении. Классификация астенического синдрома по этиологическому признаку несовершенна и включает в себя органическую, интоксикационную и инфекционную (Бонгефера) формы.

Несомненны особенности в патогенезе синдрома астении при инфекционных болезнях, когда он связан с действием биологического агента в организме. Проявления астении в этих случаях носят более яркий характер и их можно наблюдать практически на всех стадиях процесса — продромальной, разгара и стихания инфекционного заболевания, в фазе реконвалесценции и следующем за ней периоде относительного здоровья, когда клинические проявления болезни уже полностью регрессировали. Наименее изучена астения, возникающая сразу или спустя некоторое время после вирусной инфекции и характеризующаяся патологической утомляемостью, эмоциональными и неврологическими нарушениями, а также неспецифическими соматическими расстройствами.

В настоящей работе мы попытались обобщить опыт ряда исследователей, а также высказать собственные суждения относительно природы клинических проявлений синдрома постлевирусной астении (СПА), методологии обследования и лечения больных с этим синдромом.

Первое описание симптомов постлевирусной астении встречается в медицинской литературе в конце 1960-х годов [24]. С этого времени он периодически

фигурировал в медицинской печати под различными названиями — эпидемическая нейромиастения, исландская болезнь, доброкачественный миалгический энцефаломиелит [1], королевская независимая болезнь [30], эпидемический миалгический энцефаломиелит [4], синдром постлевирусной усталости [15]. Подобная терминологическая путаница, конечно, препятствует формированию цельного представления о характере рассматриваемой патологии. Безусловно, необходимо дать четкое определение этого синдрома, но это не так просто.

Наиболее оживленные дискуссии разгорелись в отношении этиологии СПА. Публикуемые работы содержат споры между сторонниками органической природы синдрома [30, 36] и теми, кто следует мнению *C.McEvedy* и *G.Beard* и трактует это состояние как проявление «массовой истерии» [28, 29] без первичного морфологического субстрата. Обе стороны не учитывают возрастающего потока данных о биологических отклонениях при психических расстройствах. В результате эволюции взглядов на СПА подтвердилась правота исследователей, рассматривающих органическое вирусное заболевание и последующую нейропсихическую симптоматику во взаимосвязи. *A.David et al.* высказали мнение о том, что вирусы являются неспецифическими биологическими стрессорами [15]. Биологический эффект вирусемии сопровождается увеличением концентрации оксикетостероидов в моче и нарушением печеночного клиренса кортизола. В конечном счете эти метаболические процессы влияют на азотистый обмен. Постепенное восстановление баланса азота происходит позже, в послеинфекционный период, когда исчезают клинические проявления острого заболевания [16]. И все эти изменения, возможно, обуславливают природу СПА.

По другой теории, поддерживаемой в настоящее время большинством исследователей, в основе СПА лежит длительная персистенция вирусов, при этом не отвергается и метаболическая концепция. Достоверное 4-кратное повышение титра антител к вирусу в серологических реакциях в течение длительного вре-

мени, наблюдаемое у пациентов со СПА, не может служить убедительным подтверждением этому. Лишь недавно были получены данные о персистенции энтеровируса на протяжении 20 лет от начала заболевания у 20 из 96 больных со СПА [6]. В литературе содержатся указания на связь СПА с хронической Коксаки В-инфекцией [27], долгожительством вируса Эпштейна–Барр [3, 23] в организме человека. Показано, что потенциальными «кандидатами», вызывающими СПА, могут быть также некоторые из 23 подтипов вирусов Коксаки [19], герпесвирусы, полиовирусы, вирус ветряной оспы [15]. Этиологическими агентами могут, по-видимому, оказаться ретровирусы и некоторые из группы респираторных вирусов – респираторно-синцитиальный и аденовирус, но прямых подтверждений этого пока не получено.

Когда же вирусное заболевание переходит в СПА? Впервые эта проблема была поднята *V. Calder et al.*, по наблюдениям которых у 28 % пациентов СПА развивался в течение 24 ч, у 65 % – одного месяца после возникновения вирусного заболевания [13]. Однако некоторые исследователи полагают, что поствирусная астения чаще проявляется спустя недели и месяцы после перенесенной инфекции [15]. Длительность же течения самого СПА может составлять годы и десятилетия и зависит, по-видимому, от вида и типа персистирующего вируса, состояния микроорганизма и эффективности назначаемой терапии.

Клиническая картина СПА включает в себя большую группу симптомов, но ведущими являются усталость и эмоциональные нарушения [11, 36]. Для описания феномена усталости в литературе используются термины «недомогание», «быстрая утомляемость», «слабость», «истощение» [1, 4, 13]. В целом постинфекционная астения чаще всего проявляется усталостью при любых физических нагрузках, что сближает ее с состояниями адинамии [16]. Физическая нагрузка у больных со СПА может вызвать чувство разбитости, сохраняющееся несколько недель [36], и в этом состоит кардинальное отличие утомляемости у этих пациентов от таковой у здоровых людей [12]. Крайней степенью усталости является истощение вследствие физической или умственной нагрузки. Еще в 1910 г. *W. Osler* дал подробное описание усталости [32], условно разделяя ее на 3 вида: во-первых, слабость, наблюдаемая у пациентов, страдающих параличами и парезами; во-вторых, общая утомляемость, возникающая вследствие легкой физической нагрузки у истощенных больных, характеризующаяся тахикардией, одышкой, тремором и дурнотой, вплоть до потери сознания, и наблюдаемая при тяжелых инфекционных заболеваниях – бруцеллезе, туберкулезе и острых вирусных инфекциях [2]; в-третьих, безболезненная усталость, или такое чувство при незначительных физических нагрузках у многих неврологических больных, «как будто выбивает землю из-под ног». В 1881 г. американский невропатолог *G. Beard* писал о людях, «абсолютно ослабленных каким-то острым заболеванием и сохранявших слабость нервных сил. Если от тяжелого физического труда, горя или травмы они расходуют свой малень-

кий остаток сил, то могут потребоваться месяцы для его восстановления» [10].

Связь перенесенной инфекции и психологического стресса впервые была отмечена еще в 1884 г. [5]. Представляет интерес тот факт, что многие исследователи высказывали мысль о возможности вирусной этиологии некоторых психических болезней, прежде всего – шизофрении. Так, *K. Meninger* [31] пытался связать эпидемию гриппа 1919 г. в Бостоне с повышенной частотой заболеваемости шизофренией, а *S. Jelliffe* писал о роли вирусного энцефалита в развитии этой же болезни [22]. Установлено, что пациенты с нарушениями в эмоциональной сфере, наблюдаемые психиатром, часто жалуются на усталость и утомление – основные клинические черты СПА [38]. Когда сопоставили соматические симптомы депрессии и СПА, то выявили сходство не только самих симптомов, но и частоту, с которой они встречаются [26]. Авторы, изучающие СПА, признают обязательным наличие у пациентов психических расстройств – от легких депрессий до серьезных нарушений поведения [24]. До настоящего времени в практической медицине сохраняется неприемлемая ситуация, когда больные, перенесшие вирусную инфекцию, обращаются к врачу с жалобами на странную усталость, быструю утомляемость, слабость, неустойчивость настроения и встречаются при этом врачебное непонимание. Эти жалобы чаще всего воспринимаются как симуляция, аггравация. *M. Archer* аргументировал с позиций врача общей практики необходимость сбалансированного подхода к жалобам пациента, предостерегая от тенденции акцентировать внимание лишь на объективных данных [7]. Однако в повседневной практике врач обычно отдает предпочтение последним. Больной со СПА, не найдя понимания у врача и не получив от него соответствующей помощи, со временем проявляет странности в поведении [21], которые в дальнейшем могут определяться как «театральность» или «манипулятивность». *G. Taerk et al.* с помощью общепринятых методов диагностики выявили выраженную депрессию у 16 из 24 пациентов со СПА [40]. У эмоционально лабильных лиц отмечались более стойкие и тяжелые психические проявления: были описаны преходящие депрессии с выраженным возбуждением, неспособностью концентрировать внимание, частыми агрессивными состояниями и вспышками самоуничтожения [24]. *R. Kendell* наблюдал развитие у молодой пациентки височной эпилепсии и преходящих депрессий, истерических припадков, театральность поведения и суицидальные попытки [24]. Часто исследователи отмечали у пациентов со СПА крайнюю неустойчивость настроения и нарушение сна [33].

Неврологическая симптоматика при СПА включает в себя нарушение чувствительности, вегетативные расстройства и нейромииалгии. У большинства пациентов отмечаются гиперестезии по типу «носков» и «перчаток», незначительная гипертермия и потливость [29]. Но наибольшее внимание обращает на себя феномен нейромииалгии. Больные могут отмечать боли в изолированной группе мышц, чаще конечностей, и полимиалгии [37], сопровождающиеся мышечной

слабостью и ранней утомляемостью даже при незначительных физических нагрузках. Наименее изучены проявления СПА, носящие неспецифический характер. К ним относятся болевые ощущения (артралгии, оссалгии, боли в грудной клетке, головные боли), а также диспноэ, головокружение, редко — дизурия и желудочно-кишечные расстройства [26].

Особое внимание при СПА уделяется изменению, выявляемым при параклиническом обследовании. Результаты общеклинических анализов крови и мочи больных со СПА обычно оказываются в пределах нормы. Поскольку в исследованиях критерием установления диагноза СПА служило указание на перенесенную вирусную инфекцию, всем пациентам проводили вирусологическое обследование, при котором она подтвердилась достоверным 4-кратным повышением титра антител к этим вирусам в серологических реакциях. У большинства пациентов с подозрением на СПА отмечался высокий уровень антител к вирусам Коксаки В, Эпштейна—Барр и энтеровирусам. Так, 18 (82 %) из 22 таких больных [17] имели титр антител к вирусу Коксаки В выше 256, что говорит о перенесенной вирусной инфекции. По другим данным, 13 (76 %) из 17 [14] и 65 (46 %) из 140 больных [13] имели такой же титр антител, а в контрольных группах он обнаруживался не более чем у 25 % обследованных.

Совсем недавно *L.Archard et al.*, используя метод молекулярной гибридизации, продемонстрировали присутствие энтеровирусной РНК в биоптатах скелетных мышц, взятых у больных с длительно текущим миозитом, миокардитом и дилатационной кардиомиопатией [6]. У 20 из 96 пациентов, страдающих СПА на протяжении от 2 мес. до 20 лет и отмечающих явление миалгии, по результатам мышечной биопсии была обнаружена РНК энтеровируса, что подтверждает возможность длительной персистенции вируса в организме. Принципиально важной находкой являлось обнаружение при биохимическом исследовании крови у 9 из этих пациентов повышение активности креатининкиназы — индикатора наличия патологических процессов в мускулатуре.

Заслуживают внимания исследования иммунного статуса больных со СПА. При наблюдении за 50 пациентами, обратившимися к врачу по поводу необъяснимой острой или хронической усталости, у 35 из них по данным исследования *in vitro* [11] была изменена функция лимфоцитов, у некоторых больных выявлены аномалии в системе комплемента. Уровень иммуноглобулинов (Ig) оставался в пределах нормы. В одном исследовании у больных со СПА отмечалась аномалия супрессорных клеток [39]. Суть этих находок пока не интерпретирована. Возможными механизмами могут, по-видимому, служить изменения, сходные с теми, которые были выявлены у студентов в период экзаменационной сессии [9], а также в эксперименте при лишении сна [33], — это альтерации, вызываемые кортизолом в субпопуляциях лимфоцитов и снижение титра IgA при стрессовых ситуациях [15]. В исследовании на мышцах было показано, что инфекция, вызываемая вирусом Коксаки

В, проявляется только в условиях резких изменений окружающей среды [18].

При гистологических и гистохимических исследованиях биоптатов скелетных мышц больных со СПА выявлены неспецифические изменения: отдельные некротические волокна без воспаления и гипертрофия волокон II типа [6, 11]. Ранее *E.Byrne* и *J.Trounce* у 11 пациентов с СПА обнаружили неспецифическую атрофию волокон II типа [12].

Некоторыми авторами у пациентов со СПА применялись электрофизиологические методы исследования. С помощью электроэнцефалографии и исследования цереброспинальной жидкости у обследуемых больных исключали энцефалит, при электроэнцефалографии выявили незначительные отклонения от нормы [34]. Электромиография дала противоречивые результаты, свидетельствующие, однако, о нарушениях волевого акта, которые интерпретировались как истерические [29]. При применении высокочувствительной электромиографии единичных волокон у 30 (75 %) из 40 пациентов [20] неожиданно были обнаружены нарушения проводимости мышечных мембран, что отражало наличие мышечной дисфункции.

При электронной микроскопии в биоптатах мышц больных со СПА были выявлены увеличенные митохондрии и «странные тубулярные структуры» [11]. Новые диагностические перспективы открывает использование магнитно-резонансной томографии [41]. У одного больного со СПА после перенесенной ветряной оспы при обследовании методом спектроскопии с фосфором ядерного магнитного резонанса [8] обнаружили аномальный внутриклеточный ацидоз при физической нагрузке. Аналогичные изменения были обнаружены впоследствии еще у 5 пациентов.

Таким образом, полученные параклинические данные однозначно говорят о том, что при СПА наблюдаются изменения иммунного статуса, некоторых биохимических показателей крови, функции и структуры, в первую очередь — скелетной мышечной ткани, в которой отмечаются нарушения метаболизма на внутриклеточном уровне. Выявленные отклонения пока не находят удовлетворительного объяснения, по-видимому, дальнейшее течение СПА прольет свет на более тонкие механизмы ответа человеческого организма на вирусную инфекцию.

Данные эпидемиологических исследований СПА пока не носят достоверного характера ввиду отсутствия четких клинических признаков заболевания, достоверных скрининговых тестов, унифицированной методологии обследования пациентов [25]. Тем не менее в некоторых исследованиях показано, что этот синдром может носить спорадический и эпидемический характер, встречается преимущественно у взрослых, главным образом у женщин [11, 36]. Эпидемиологические данные о частоте выявления больных со СПА имеют большой разброс — от 3 на 100 000 [11] до 140 на 10 000 [13] населения. Такие значительные отклонения в показателях распространенности СПА, очевидно, не являются следствием различия между обследованными контингентами или погрешностей

в расчетах, а скорее отражают различия в диагностических подходах. Ведь до настоящего времени не разработаны клинические критерии, позволяющие однозначно выделять СПА из полиморфной группы встречающихся в практике астений.

Проведены первые исследования, обобщающие опыт реабилитации больных со СПА [35], а схемы медикаментозной терапии СПА не разработаны и до настоящего времени. Нам представляется возможным назначение противовирусных препаратов, как и средств, улучшающих иммунный ответ, лишь в случаях подтверждения персистенции вируса в организме. Основное лечение — симптоматическое, оно должно быть направлено на устранение психических, неврологических и общесоматических нарушений. Проводимая терапия должна обязательно включать препараты, улучшающие клеточный метаболизм, в т. ч. витамины. Пациентам следует рекомендовать щадящий режим и строго дозированное увеличение физической нагрузки.

Становится очевидной необходимость дальнейшего изучения СПА и расширения представлений о нем, для чего требуются, во-первых, четкое определение и стандартизация рабочих критериев при диагностике СПА; во-вторых, адекватный подбор контрольных групп с их обязательным серологическим обследованием; в-третьих, разработка алгоритма обследования пациентов (вирусологическое, оценка психического статуса, неврологическое, общетерапевтическое, иммунологическое и т. д.); в-четвертых, сотрудничество в исследованиях представителей различных медицинских специальностей — терапевтов, вирусологов, физиологов, иммунологов, патологов.

Для обозначения описываемой патологии нами предлагается термин «синдром послевирусной астении». Термин «астения», несомненно, является правомочным и наиболее удачно отражает суть клинических проявлений, носящих синдромный характер.

На основании изложенного можно сделать следующие выводы: критериями постановки диагноза СПА в настоящее время являются указание в анамнезе на перенесенную вирусную инфекцию, основанное на медицинской документации или ретроспективном описании пациентом своего заболевания и верифицированное достоверным 4-кратным повышением титра антител к соответствующему вирусу, вызвавшему первичное заболевание, и развитие описанного симптомокомплекса вскоре (от 24 ч до нескольких месяцев) после затихания клинических проявлений острого заболевания. Большинство исследователей склоняются к тому, что в основе СПА лежит персистенция вирусов, хотя продолжает существовать мнение о чисто метаболическом механизме развития этого синдрома. Особое значение в связи с этим приобретает тщательное вирусологическое обследование пациентов с подозрением на СПА, направленное на возможное обнаружение персистирующего вируса, в первую очередь — в скелетной мускулатуре. В клинической картине ведущими симптомами являются усталость и эмоциональные нарушения. При СПА практически всегда развиваются психические расстройства разной

степени выраженности. Неврологическая симптоматика включает в себя нарушения чувствительности, вегетативные расстройства и нейромиалгии. Наблюдаются изменения иммунного статуса, биохимических показателей крови, функции и структуры скелетной мышечной ткани. Лечение в основном симптоматическое, оно должно быть направлено на устранение психических, неврологических и общесоматических нарушений.

Накопленная на сегодняшний день информация в отношении СПА может дать практическому врачу ключ к пониманию патологии у больных с необъяснимой усталостью, эмоциональными расстройствами и описанным симптомокомплексом и определить (хотя бы ориентировочно) программу обследования и лечения.

Литература / References

1. Acheson E.D. The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia. *Am. J. Med.* 1959; 26 (4): 569–595. DOI: 10.1016/0002-9343(59)90280-3.
2. Adams R.D., Victor M. Principles of Neurology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1981: 341–345.
3. EBV and persistent malaise. *Lancet.* 1985; 325 (8436): 1017–1018. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)91617-4.
4. Epidemic myalgic encephalomyelitis. *Br. Med. J.* 1978; 1 (6125): 1436–1437.
5. Uncovering at funerals. *Br. Med. J.* 1884; 1: 1163.
6. Archard L.C., Bowles N.E., Behan P.O. et al. Postviral fatigue syndrome: persistence of enterovirus RNA in muscle and elevated creatine kinase. *J. R. Soc. Med.* 1988; 81 (6): 326–329. DOI: 10.1177/014107688808100608.
7. Archer M.I. The post-viral syndrome: a review. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1987; 37 (298): 212–214.
8. Arnold D.L., Radda G.K., Bore P.J. et al. Excessive intracellular acidosis of skeletal muscle on exercise in a patient with a post-viral exhaustion/fatigue syndrome. A ³¹P nuclear magnetic resonance study. *Lancet.* 1984; 323 (8391): 1367–1369. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91871-3.
9. Baker G.H. Psychological factors and immunity. *J. Psychosom. Res.* 1987; 31 (1): 1–10. DOI: 10.1016/0022-3999(87)90092-4.
10. Beard G.M. American nervousness, its causes and consequences: a supplement to nervous exhaustion (neurasthenia). New York: G.P. Putnam's Sons, 1881.
11. Behan P.O., Behan W.M.H., Bell E.J. The postviral fatigue syndrome — an analysis of the findings in 50 cases. *J. Infect.* 1985; 10 (3): 211–222. DOI: 10.1016/S0163-4453(85)92488-0.
12. Byrne E., Trounce I. Chronic fatigue and myalgia syndrome: mitochondrial and glycolytic studies in skeletal muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1987; 50 (6): 743–746. DOI: 10.1136/jnnp.50.6.743.
13. Calder B.D., Warnock P.J., McCartney R.A., Bell E.J. Coxsackie B viruses and the post-viral syndrome: a prospective study in general practice. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1987; 37 (294): 11–14.
14. David A.S., Bone I. Hysterical paralysis following status epilepticus: case report and review of the concept. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1985; 173 (7): 437–440. DOI: 10.1097/00005053-198507000-00009.
15. David A.S., Wessely S., Pelosi A.J. Postviral fatigue syndrome: time for a new approach. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1988; 296 (6623): 696–699. DOI: 10.1136/bmj.296.6623.696.
16. Demonty J. [Asthenia of infectious origin]. *Rev. Med. Liege.* 1971; 26 (6): 198–200 (in French).
17. Fegan K.G., Behan P.O., Bell E.J. Myalgic encephalomyelitis — report of an epidemic. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1983; 33 (251): 335–337.
18. Friedman S.B., Ader R., Glasgow L.A. Effects of psychological stress in adult mice inoculated with Coxsackie B viruses. *Psychosom. Med.* 1965; 27 (4): 361–368. DOI: 10.1097/00006842-196507000-00007.
19. Gray J.A. Some long-term sequelae of Coxsackie B virus infection. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1984; 34 (258): 3–5.

20. Jamal G.A., Hansen S. Electrophysiological studies in the post-viral fatigue syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1985; 48 (7): 691–694. DOI: 10.1136/jnnp.48.7.691.
21. Jeffreys T. The mile high staircase. Auckland: Hodder and Stoughton, 1982.
22. Jelliffe S.E. The mental pictures in schizophrenia and in epidemic encephalitis, their alliances, differences and a point of view. *Am. J. Psychiatry*. 1927; 83: 413–465.
23. Holmes G.P., Kaplan J.E., Gantz N.M. et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108 (3): 387–389. DOI: 10.7326/0003-4819-108-3-387.
24. Kendell R.E. The psychiatric sequelae of benign myalgic encephalomyelitis. *Br. J. Psychiatry*. 1967; 113 (501): 833–840. DOI: 10.1192/bjp.113.501.833.
25. MacMahon B., Pugh T.F. Epidemiology: Principles and methods. 1st ed. Boston: Little, Brown, 1970.
26. Mathew R.J., Wienman M.L., Mirabi M. Physical symptoms of depression. *Br. J. Psychiatry*. 1981; 139: 293–296.
27. McCartney R.A., Banatvala J.E., Bell E.J. Routine use of μ -antibody-capture ELISA for the serological diagnosis of Coxsackie B virus infections. *J. Med. Virol.* 1986; 19 (3): 205–212. DOI: 10.1002/jmv.1890190302.
28. McEvedy C.P., Beard A.W. Concept of benign myalgic encephalomyelitis. *Br. Med. J.* 1970; 1 (5687): 11–15. DOI: 10.1136/bmj.1.5687.11.
29. McEvedy C.P., Beard A.W. Royal free epidemic of 1955: A reconsideration. *Br. Med. J.* 1970; 1 (5687): 7–11. DOI: 10.1136/bmj.1.5687.7.
30. Compston N.D. An outbreak of encephalomyelitis in the Royal Free Hospital Group, London, in 1955. *Postgrad. Med. J.* 1978; 54 (637): 722–724. DOI: 10.1136/pgmj.54.637.722.
31. Menninger K.A. Influenza and schizophrenia: An analysis of post-influenza “dementia praecox” as of 1918 and five years later. *Am. J. Psychiatry*. 1926; (5): 469–529.
32. Osler W. Diseases of the nervous system. London, 1910.
33. Palmblad J., Petrini B., Wasserman J., Akerstedt T. Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom. Med.* 1979; 41 (4): 273–278. DOI: 10.1097/00006842-197906000-00001.
34. Pampliglione G., Harris R., Kennedy J. Electro-encephalographic investigations in myalgic encephalomyelitis. *Postgrad. Med. J.* 1978; 54 (637): 752–754. DOI: 10.1136/pgmj.54.637.752.
35. Peel M. Rehabilitation in postviral syndrome. *Occup. Med.* 1988; 38 (1–2): 44–45. DOI: 10.1093/occmed/38.1-2.44.
36. Ramsay A.M. Postviral fatigue syndrome: the saga of Royal Free disease. London, 1986.
37. Schwartz M.S., Swash M., Gross M. Benign postinfection polymyositis. *Br. Med. J.* 1978; 2 (6147): 1256–1257. DOI: 10.1136/bmj.2.6147.1256.
38. Shepherd M., Cooper B., Brown A.C., Kalton G.W. Psychiatric illness in general practice. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1981.
39. Straus S.E., Tosato G., Armstrong G. et al. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102 (1): 7–16. DOI: 10.7326/0003-4819-102-1-7.
40. Taerk G.S., Toner B.B., Salit I.E. et al. Depression in patients with neuromyasthenia (benign myalgic encephalomyelitis). *Int. J. Psychiatry Med.* 1987; 17 (1): 49–56. DOI: 10.2190/8r67-n9er-xr74-9ra7.
41. Yonge R.P. Magnetic resonance muscle studies: implications for psychiatry. *J. R. Soc. Med.* 1988; 81 (6): 322–326. DOI: 10.1177/014107688808100607.

Информация об авторах / Author Information

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov – Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Конгресс «Человек и лекарство»: ключевые моменты ПульмоСаммита Congress “Man and Medicine”: Key Points of the PulmoSummit

5–8 апреля 2021 г. состоялся XXVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», в рамках которого проходил ПульмоСаммит, посвященный наиболее острым вопросам современной пульмонологии. Так, существенная часть выступлений затрагивала тему новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предлагаем Вашему вниманию ключевые моменты докладов, представленных на ПульмоСаммите.

В открывавших мероприятие докладах *С.Н.Авдеева*, *А.И.Ярошецкого*, *Г.С.Нуралиевой* представлена краткая сводка по проблеме пандемии COVID-19 на момент проведения конгресса. В качестве основных тезисов можно выделить следующее:

- течение пандемии COVID-19 мало предсказуемо, вероятны новые «волны»;
- несмотря на различные механизмы и способы передачи инфекции, следует помнить, что основной путь распространения — воздушно-капельный, следовательно, наиболее опасным фактором, способствующим заражению, является кашель;
- прогноз течения COVID-19 ухудшается в зависимости от возраста больного, массы его тела, сопутствующих заболеваний и курения;
- первым признаком COVID-19-ассоциированной пневмонии может быть дыхательная недостаточность, проявляющаяся одышкой;
- несмотря на многочисленный перечень препаратов, назначаемых при COVID-19, говорить о доказанном и значимом эффекте можно лишь относительно глюкокортикостероидов (ГКС);
- в качестве основного варианта респираторной поддержки для пациентов, состояние которых ухудшается при использовании кислородотерапии, должна рассматриваться неинвазивная вентиляция легких и лишь при ее неэффективности — инвазивная вентиляция.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения о бронхоэктазии обобщил в своей лекции *Э.Х.Анаев*, подчеркнув, что обсуждение вопросов, касающихся не только диагностики и ведения пациентов, но и формулировки диагноза продолжается. Наиболее оптимальным является использование термина «бронхоэктазия», нежели чуть более привычного — «бронхоэктатическая болезнь». В целом бронхоэктазии — это стойкие (необратимые) расширения дыхательных путей, возникшие вследствие генетически детерминированной патологии или приобретенного заболевания.

Говоря о диагностике и лечении бронхоэктазии, следует отметить, что это заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода. В качестве ключевых сложностей диагностики обсуждались гетерогенный характер заболевания (как по этиологии, так и по клиническим проявлениям и прогнозу), комплексность и мультидисциплинарность, а также наличие многочисленных факторов, определяющих течение болезни (возраст, коморбидные состояния, рентгенологические особенности и др.).

Учитывая широкий и неспецифический спектр клинических проявлений бронхоэктазии (хронический кашель, усталость, одышка, кровохарканье), представлен четкий диагностический алгоритм. Заподозрив наличие бронхоэктазии следует у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей и / или кровохарканьем. Ключевым методом диагностики бронхоэктазии остается мультиспиральная компьютерная томография.

В лекции *С.В.Мусеева*, посвященной сочетанию COVID-19 и ревматологических заболеваний, рассматривались особенности течения COVID-19 у пациентов с ревматологическими заболеваниями и роль иммуносупрессивных препаратов. Несмотря на то, что многие иммуносупрессивные препараты сегодня в той или иной степени изучаются или используются у пациентов с COVID-19, их прием по поводу ревматологического заболевания сопряжен с утяжелением течения COVID-19. При этом в качестве ключевых ошибок при лечении COVID-19 наряду с широким применением препаратов с сомнительной эффективностью и назначением антибактериальных препаратов всем больным, выделено применение ГКС с первых дней болезни.

Имеющиеся на сегодняшний день данные в области функциональной диагностики заболеваний легких обобщены в лекции *Г.В.Неклюдовой*. Подробно обсуждались возможности и ограничения 3 ключевых методов — спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста. Представлены следующие ключевые возможности каждого метода:

- по данным **спирометрии**:
 - выявляются обструктивные нарушения и предполагаются рестриктивные / смешанные нарушения легочной вентиляции;
 - проводится количественная оценка степени дисфункции легких;
- по данным **бодиплетизмографии**:
 - диагностируются рестриктивные или сочетанные обструктивно-рестриктивные нарушения вентиляционной способности легких;
 - определяется степень гиперинфляции и выявляются «воздушные ловушки» у больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания;
- по данным **диффузионного теста**:
 - проводится диагностика паренхиматозных легочных заболеваний, эмфиземы легких, дифференциальная диагностика эмфиземы с хроническим бронхитом и бронхиальной астмой (БА),

сосудистых заболеваний малого круга кровообращения, вовлечения в патологический процесс легких при системных заболеваниях;

- выявляются нежелательные эффекты в отношении легких некоторых лекарственных препаратов.

На симпозиуме, посвященном обструктивным и интерстициальным (ИЗЛ) заболеваниям легких (*С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, А.И.Синопальников*), подробно обсуждались подходы, позволяющие провести дифференциальную диагностику одышки при обструктивных и рестриктивных заболеваниях легких. Так, ключевыми клиническими характеристиками одышки являются следующие:

- при БА, ведущим механизмом развития которой является бронхоспазм, – стеснение и сдавленность в груди, усиление при дыхании;
- при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (ведущий механизм – гиперинфляция) – невозможность сделать глубокий вдох, недостаточный вдох, поверхностное дыхание;
- при ИЗЛ (ведущий механизм – рестрикция) – усиление при дыхании, недостаточный вдох, затрудненный вдох, частое поверхностное дыхание.

В докладе, посвященном связи ХОБЛ и инфекции, подчеркивалось, что далеко не все обострения ХОБЛ связаны с инфекцией. Приведена известная классификация обострений ХОБЛ, основу которой составляют 3 характеристики:

- увеличение объема мокроты;
- усиление одышки;
- появление гнойной мокроты.

Таким образом, все обострения можно разделить на 3 типа, определяющие стратегию терапии:

- I – отмечаются все 3 указанных признака (рекомендуется антибактериальная терапия);
- II – 2 признака (антибактериальная терапия рекомендуется при наличии гнойной мокроты);
- III – 1 признак (антибактериальная терапия не рекомендуется).

В докладе об ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом обсуждались возможности дифференциальной диагностики конкретного варианта болезни. Так, для выявления основного диагноза ИЗЛ предлагается определиться с ключевым фенотипом – воздействие, воспаление и фиброз. Сегодня лечение таких болезней, особенно на ранних стадиях, весьма ограничено, позже могут назначаться ГКС и антифибротические препараты (нинтеданиб, пирфенидон).

В рамках симпозиума, посвященного возможностям снижения риска обострений БА и ХОБЛ (*С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, А.А.Визель, Н.П.Княжеская*), подробно обсуждалась проблема использования противовоспалительной терапии. Отмечено, что БА – это хроническое воспалительное заболевание, при котором патогенетическая терапия должна быть направ-

лена именно на уменьшение воспаления. Так, в настоящее время для снижения риска обострений всем взрослым пациентам и подросткам с БА рекомендуется симптоматическая или регулярная противовоспалительная терапия (низкие дозы ингаляционных ГКС). ГКС должны быть ключевым моментом в лечении обострений БА.

На симпозиуме, посвященном ведению пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), в контексте представленного клинического наблюдения обсуждались положения консенсуса PIXEL, позволяющие принять решение относительно старта терапии аналогами простаглицина. Так, в качестве критериев в порядке значимости должны учитываться гемодинамические факторы (сердечный индекс и т. п.), наличие в анамнезе госпитализаций по поводу ЛАГ, функция правого желудочка, уровень BNP/NT-proBNP, а также дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста.

Вопросы терапии ЛАГ подробно обсуждались в рамках заключительного симпозиума по ЛАГ (*С.Н.Авдеев, Н.А.Царева, А.В.Волков*). Подчеркивалось, что в подавляющем большинстве случаев при лечении ЛАГ требуется назначение 2 патогенетических препаратов. Монотерапия возможна у пациентов с низким риском, а также при сопутствующих заболеваниях, при которых затруднена переносимость препаратов определенных патогенетических групп. Принципиально новой является потенциальная возможность переключения между препаратами в случае недостаточной эффективности одного из них.

Что касается терапии хронической тромбоэмболической (ХТЭ) ЛАГ – одного из наиболее частых вариантов ЛАГ, то здесь в качестве обобщения можно привести основные положения отчета Европейского респираторного общества:

- пациенты с ХТЭ ЛАГ должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию (преимущественно – антагонисты витамина К). Антифосфолипидный синдром является противопоказанием к применению прямых пероральных антикоагулянтов;
- для назначения пациентам с неоперабельной ХТЭ ЛАГ или персистирующей / рецидивирующей ХТЭ ЛАГ после тромбэндартерэктомии одобрены риоцигуат и трепростинил;
- назначение комбинированной терапии пероральными препаратами является распространенной практикой у пациентов с ХТЭ ЛАГ с тяжелыми гемодинамическими нарушениями;
- отмена медикаментозной терапии ЛАГ-специфическими препаратами обычно рассматривается после успешного выполнения баллонной ангиопластики и / или тромбэндартерэктомии.

Проведение следующего ПульмоСаммита в рамках XXIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» запланировано на 4–7 апреля 2022 г.



PARI – ОПТИМАЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ



- Ингаляционная система **PARI BOY® Classic** для пациентов старше 4-х лет. Управляемый дыханием небулайзер с системой клапанов. Маски для детей и для взрослых входят в комплект прибора
- Ингаляционная система **PARI BOY® Junior** с небулайзером **PARI LC Sprint® Junior** и силиконовой маской с переходником – для детей первых лет жизни
- **VELOX®** – бесшумный мобильный электронно-сетчатый небулайзер. Можно учиться, работать и путешествовать не прерывая лечение
- **PARI o-PEP, PARI PEP S** – проверенные временем системы для помощи в удалении мокроты



Сделано в Германии

www.parimesh.ru
www.pari.com.ru, www.parinebuliser.ru
Уполномоченный представитель в Российской Федерации:
ООО «**PARI** синергия в медицине»
тел./факс: +7 495 981 88 60

On-line консультации,
заказ в интернет-магазине
и услуга «обратный звонок»
доступны на нашем сайте
www.parinebuliser.ru



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Опередите прогрессирование МУКОВИСЦИДОЗА Начинайте терапию раньше

Ключевые цели терапии



Препарат ОРКАМБИ® (ивакафтор/лумакафтор) –

это первый препарат для патогенетической терапии МВ у пациентов в возрасте 2 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* гена *CFTR*⁴

Данный лекарственный препарат является объектом мониторинга информации по фармакобезопасности. Это позволит быстро получить новую информацию по безопасности препарата. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях по телефону: **+7 (800) 551-04-02**

Краткая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Оркамби® (ивакафтор + лумакафтор), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг + 100 мг/125 мг + 200 мг (РУ: ЛП-006652), Оркамби® (ивакафтор + лумакафтор), гранулы, 125 мг + 100 мг/188 мг + 150 мг (РУ: ЛП-007000).

Показания к применению: гранулы — лечение муковисцидоза у пациентов в возрасте 2 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*; таблетки — лечение муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*.

Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту препарата, детский возраст до 2 лет (для лекарственной формы — гранулы), детский возраст до 6 лет (для лекарственной формы — таблетки).

Меры предосторожности: тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия заболевания почек прогрессирующие заболевания печени; тяжелая печеночная недостаточность; период грудного вскармливания; беременность; пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации *F508del* в гене *CFTR*; пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации класса III в гене *CFTR*.

Побочное действие: заложенность носа, одышка, влажный кашель, увеличение количества мокроты, нарушение дыхания, боль в ротоглотке, ринорея, бронхоспазм, инфекция верхних дыхательных путей, ринит, артериальная гипертензия, головная боль, диарея, тошнота, боль в верхней части живота, метеоризм, рвота, сыпь, нерегулярные менструации, дисменорея, метроррагия, меноррагия, аменорея, полименорея, олигоменорея; повышение уровня трансаминаз, креатинфосфокиназы, холестатический гепатит, печеночная энцефалопатия. С полным списком нежелательных эффектов ознакомьтесь в полной инструкции по медицинскому применению препарата.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

МВ — муковисцидоз; *CFTR* — регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Mogayzel P. J. Jr. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health // *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. — 187(7). — P. 680-689.

2. Welsh M. J. et al. Cystic fibrosis: membrane transport disorders. In: Valle D et al, eds. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies Inc; 2004. part 21, chap 201. www.ornmbid.com. Accessed September 2021.

3. Stallings V. A. et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review // *J Am Diet Assoc*, 2008. — 108(5). P. 832-839.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оркамби® (ивакафтор+лумакафтор), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг + 100 мг/125 мг + 200 мг. РУ № ЛП-006652, дата утверждения текста: 02.12.20, гранулы, 125 мг + 100 мг/188 мг + 150 мг (саше). РУ № ЛП-007000, дата утверждения текста: 12.05.21.

RU-22-2100038 Дата создания: Сентябрь 2021

Препарат ОРКАМБИ® производится для компании «Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед» (Vertex Pharmaceuticals Incorporated). ОРКАМБИ и логотип ОРКАМБИ являются зарегистрированными товарными знаками компании «Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед».

MAT-RU-2102730-1.0-09/2021

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис групп».

Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411, www.sanofi.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ


ОРКАМБИ®
(ивакафтор/лумакафтор)

125 мг/100 мг • 125 мг/200 мг, таблетки
125 мг/100 мг • 188 мг/150 мг, гранулы

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов: ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³

Дупиксент®
(дупиломаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупиломаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупиломаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*³

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупиломаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁴

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® PY № ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 16.04.2021 г. 2. Wenzel S, 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 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупиломаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупиломаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами, в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупиломабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12–17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более — начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции в месте инъекции и отек в месте инъекции.

SANOFI GENZYME

Для работников здравоохранения.
Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001023-2-1-06/2021

Дупиксент
(дупиломаб)

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии, длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в асептичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммунногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастрл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00.



ДАЖЕ С ТЯЖЕЛОЙ АСТМОЙ Я ЖИВУ ПОЛНОЦЕННО

1 флакон
пациент
инъекция⁴

Существенное
УЛУЧШЕНИЕ
качества жизни^{1,*}

до
73%
снижение частоты
обострений^{2,**}

до
100%
уменьшение дозы
пероральных ГКС³

Дополнительная поддерживающая терапия тяжелой БА препаратом Нукала показана при наличии следующих условий:^{4,5*}**

- Прием **высоких доз ИГКС/ДДБА и/или пероральных ГКС**
- **2 и более обострения за последний год**
- **Уровень эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл на момент обследования или ≥ 300 клеток/мкл в любом анализе крови за последние 12 месяцев**

* У пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в сравнении с плацебо; ** У пациентов с уровнем эозинофилов 500 клеток/мкл и выше; *** Должны присутствовать все 3 условия
ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты; АЛП – антилейкотриеновые препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; КИ – клинические исследования; БА – бронхиальная астма
1. Ortega HG et al. N Engl J Med. 2014;371:1198–1207; 2. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-556; 3. Bel E et al. N Engl J Med 2014; 371:1189–1197; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Нукала; 5. Katz LE et al. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:531–536
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НУКАЛА №ЛП- 004794 от 28.11.2019 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: меполизумаб. Вспомогательные вещества: сахароза, динатрия гидрофосфат гептагидрат, полисорбат 80 хлористоводородная кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Количество меполизумаба в 1 дозе 100 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Препарат Нукала показан к применению в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей у пациентов в возрасте от 6 лет и старше. Препарат Нукала показан к применению для лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа Стросса у пациентов старше 18 лет. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к меполизумабу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Данные по применению препарата у беременных женщин ограничены (менее 300 исходов беременности). Влияние на плод человека неизвестно. Желательно избегать применения препарата во время беременности и применять его только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Отсутствуют данные, касающиеся выведения меполизумаба с грудным молоком у человека. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения препарата должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и терапии для матери. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Тяжелая бронхиальная астма. Взрослые и дети в возрасте 12 лет и старше – рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели. Дети в возрасте от 6 до 12 лет – рекомендуемая доза составляет 40 мг меполизумаба в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа Стросса): Рекомендуемая доза составляет 300 мг меполизумаба подкожно 3 отдельными инъекциями по 100 мг меполизумаба один раз каждые 4 недели. При введении нескольких инъекций одновременно расстояние между местами введения инъекций должно быть не менее 5 см. Для получения дозы 300 мг следует восстановить и ввести содержимое 3 отдельных флаконов. Препарат Нукала предназначен только для подкожного введения, которое должен осуществлять медицинский работник. Препарат может быть введен в область плеча, бедра или живота. Порошок следует восстановить перед введением, восстановленный раствор необходимо использовать немедленно. Препарат предназначен для длительной терапии. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Очень часто: головная боль. Часто: фарингит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, заложенность носа, боль в верхних отделах живота, экзема, боль в спине, пирексия местные реакции в месте инъекции, реакции на введение препарата (системные неаллергические; эти проявления регистрировали нечасто, у 1% пациентов, получающих меполизумаб подкожно в дозе 100 мг), реакции гиперчувствительности (системные аллергические), которые регистрировали с общей частотой, сопоставимой с частотой при применении плацебо. Редко анафилаксия (в пострегистрационном периоде). ПЕРЕДОЗИРОВКА. В клинической практике случаи передозировки не зарегистрированы В клиническом исследовании с участием пациентов с эозинофильной бронхиальной астмой однократные дозы до 1500 мг вводили внутривенно без признаков дозозависимой токсичности. Специфическое лечение передозировки меполизумабом отсутствует. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Ферменты системы цитохрома P 450, эффлоксонные насосы и механизмы связывания с белком не принимают участия в клиренсе меполизумаба. Вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая. СОСБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не следует применять для лечения обострения бронхиальной астмы. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если после начала терапии препаратом Нукала симптома бронхиальной астмы остаются неконтролируемыми или отмечено их ухудшение. Снижение дозы кортикостероидов, при необходимости, должно быть постепенным и происходить под наблюдением врача. Острые и замедленные системные реакции, включая реакции гиперчувствительности, как правило, развиваются в течение нескольких часов после введения препарата, но в некоторых случаях они возникали с задержкой. Пациенты с существующими гелиминтными инфекциями должны получить лечение по поводу инфекции до начала терапии препаратом Нукала. В случае развития инфекции у пациентов во время применения препарата Нукала и отсутствия ответа на противогельминтную терапию, следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии препаратом Нукала. ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 100 мг. УСЛОВИЯ ВЫПУСКА. По рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Аркус III» - АО «ГлассоСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 678-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РМ-RU-MPL-ADVT-190001 февраль 2020

А*

Б*

РУ: ПН 01 2977/01



ПРЯМОЙ РЕЙС В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Информация только для медицинских и фармацевтических работников

* Использование букв А и Б с символом самолета предполагает фармакокинетику лекарственного препарата согласно инструкции по медицинскому применению

ООО «Замбон Фарма» Россия, 119002, Москва, Глазовский пер., дом 7, Тел. +7 (495) 933 38 30/32 www.zambonpharma.com

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ