

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

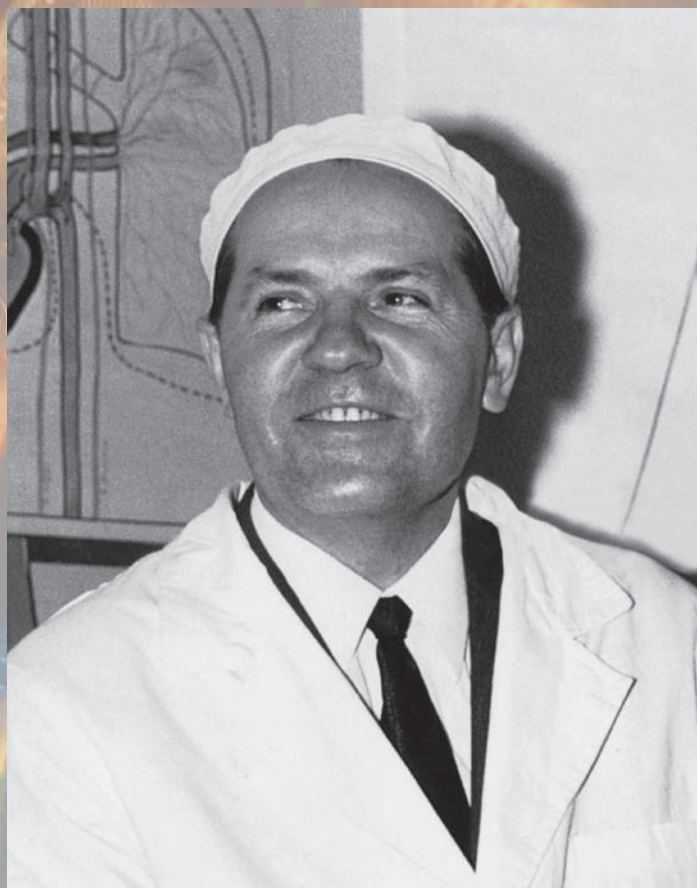
Том 32, № 5, 2022



Заболеваемость населения РФ бронхиальной астмой

Реабилитация пациентов после коронавирусной инфекции

Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека





Дидковский Николай Антонович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач России

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

Большинство работ, опубликованных в 5-м номере журнала «Пульмонология» за 2022 г., посвящены актуальной в настоящее время проблеме – инфекции COVID-19 и постковидному синдрому, а также актуальным вопросам терапии бронхиальной астмы (БА).

В передовой статье *Е.В.Быстрицкой, Т.Н.Биличенко* «Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой» представлены данные за 2014–2019 гг., согласно которым выявлен рост общей заболеваемости взрослого населения БА с максимальными показателями у населения целом и его отдельных групп в Сибирском Федеральном округе (ФО), а среди детей 15–17 лет – в Северо-Западном ФО. Отмечено, что лучший контроль над заболеванием обеспечен благодаря своевременной диагностике БА, расширению возможностей диспансерного наблюдения, широкому использованию спирометрии, вакцинопрофилактике гриппа и пневмококковой инфекции.

Избыточное использование короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) у пациентов с БА ассоциировано с неблагоприятными исходами заболевания. По данным оригинального исследования *С.Н.Авдеева и соавт.* «Избыточное использование β_2 -агонистов короткого действия у больных бронхиальной астмой в России: угроза сохранения» показано, что в России уровень избыточного использования КДБА очень высок, а причиной является их чрезмерное назначение врачами. При этом требуется не только активное внедрение современных подходов к терапии БА, но и обучение и пациентов, и врачей.

В последние годы заметный прогресс наблюдается в терапии БА Т2-эндотипа, характеризующего преимущественно эозинофильным типом воспаления. В работе *В.П.Середы и соавт.* «Опыт применения бенрализумаба в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в клинической практике пульмонологов Санкт-Петербурга» показана высокая эффективность добавления к базисной терапии бенрализумаба, содержащего моноклональные антитела, блокирующие рецептор к IL-5 на поверхности эозинофилов.

В статье *А.Ю.Крапошиной и соавт.* «Содержание катепсина S в плазме крови при бронхиальной астме тяжелого течения» представлены результаты изучения катепсина S как маркера Т2-воспаления, возможно, принимающего участие в ремоделировании дыхательных путей, которое определяет тяжесть исходов болезни.

Представляет практический интерес статья *Р.Ф.Хамитова и Е.А.Соболевой* «Персонализированная реабилитация пациентов после новой коронавирусной инфекции: опыт Республики Марий Эл», посвященная актуальным вопросам реабилитации после COVID-19. По результатам ретроспективного изучения историй болезни пациентов, у которых наблюдались снижение толерантности к физической нагрузке, дыхательная недостаточность, миопатия, когнитивные и другие нарушения, разработаны индивидуализированные восстанавливающие программы. При проведении комплекса реабилитации получены обнадеживающие результаты.

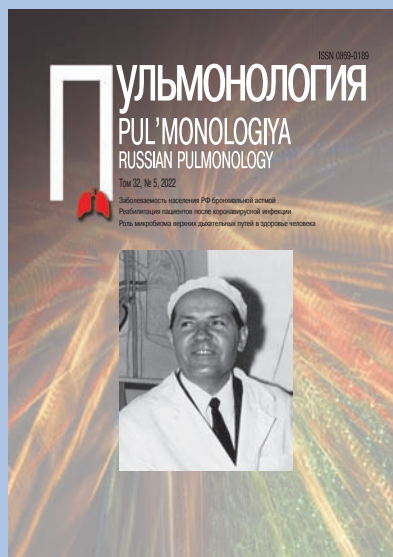
Статья *Н.О.Крюковой и соавт.* «Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19» посвящена актуальным вопросам иммунореабилитации и иммунной защиты. SARS-CoV-2 вызывает стойкие изменения в иммунной системе переболевших, при этом требуется поиск средств и путей ее восстановления. В работе оценены эффекты вакцины Иммуновак-ВП-4, содержащей антигены *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. Показано, что Иммуновак-ВП-4 является мощным индуктором эффекторов врожденного иммунитета, антителообразования и эффекторных Т-клеток. Представлены интересные данные об эффектах вакцины на параметры мукозального иммунитета дыхательных путей и системного иммунного ответа у медицинских работников после перенесенной инфекции и у лиц, не болевших COVID-19. В обзоре *Е.А.Заряновой и соавт.* «Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19» рассматриваются клинические особенности COVID-19 при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и механизмы более тяжелого течения COVID-19 у таких пациентов. Анализируется связь различных факторов, включая курение и действие мужских половых гормонов, с более тяжелым течением COVID-19 у мужчин по сравнению с таковым у женщин. Приводятся рекомендации по профилактике COVID-19 у лиц с ХОБЛ.

Среди публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции, особое внимание хочется привлечь к информации о проведении симпозиума «Поражения легких при постковидном синдроме. Заключение Совета экспертов от 26.04.22», на котором вступительный доклад представил академик РАН *А.Г.Чучалин*.

Надеемся, что данный выпуск будет интересен и полезен для практикующих врачей разных специальностей.

Заместитель главного редактора

Н.А.Дидковский



Владимир Петрович Демихов
(1916–1998). Фотопортрет
Описание см. на стр. 704, 715



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 – Дергачева О.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 05.10.2022

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, макет, 2022

Использование материалов журнала в коммерческих целях
возможно только по согласованию с редакцией

Содержание

Передовая статья

Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.

Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации
бронхиальной астмой 651

Оригинальные исследования

**Авдеев С.Н., Вознесенский Н.А., Болдина М.В., Ванькова Е.И., Зайкова-Хелимска И.В.,
Игнатова Г.Л., Костина Н.Э., Кострова И.В., Кочегарова Е.Ю., Кулбаисов А.М.,
Лещенко И.В., Скальский С.В., Тиханов Д.А.**

Избыточное использование β_2 -агонистов короткого действия у больных
бронхиальной астмой в России: угроза сохраняется 661

Сергеев В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Миронова Ж.А., Нёма М.А.

Опыт применения бенгализумаба в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной
астмой в клинической практике пульмонологов Санкт-Петербурга 670

**Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И.,
Эйдемиллер Н.С.**

Содержание катепсина S в плазме крови при бронхиальной астме
тяжелого течения 678

Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Бродская Т.А.

Будесонид как средство интраоперационной защиты легких при коронарном
шунтировании у больных с коморбидностью хронической обструктивной
болезни легких и ишемической болезни сердца: пилотное исследование 687

Хамитов Р.Ф., Соболева Е.А.

Персонализированная реабилитация пациентов после новой коронавирусной
инфекции: опыт Республики Марий Эл 696

Старцев В.Ю., Голубев С.В.

Особенности и задачи организации обеспечения больных раком легких
в период пандемии COVID-19 в российском регионе 705

**Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Хромова Е.А., Хасанова А.А., Бишева И.В., Сходова С.А.,
Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А., Чучалин А.Г.**

Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников
после COVID-19 716

Чикина С.Ю., Кулешов А.В., Никитина Н.В., Мещерякова Н.Н.

Влияние физической реабилитации в постковидном периоде на переносимость
физической нагрузки: результаты открытого контролируемого исследования 728

Амелина Е.Л., Красовский С.А., Мелихов О.Г.

Цефтазидим / авибактам в лечении обострения хронической респираторной
инфекции у больных муковисцидозом: динамика клинических,
микробиологических и функциональных показателей 737

Обзоры

Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н.

Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека:
биотопы и изменчивость 745

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

Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19 755

Заметки из практики

**Акуликина Л.А., Бровко М.Ю., Щепалина А.А., Шоломова В.И., Китбаляя А.А.,
Моисеев А.С., Потапов П.П., Моисеев С.В.**

Случай тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
у пациентки с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным
заболеванием легких 763

Клинические задачи

Задача № 1 770

Юбилей

Роман Сергеевич Козлов. К 50-летию со дня рождения 772

Андрей Станиславович Белевский. К 65-летию со дня рождения 773

Хроника. Информация

**Игнатова Г.Л., Петухова А.Ю., Новикова Л.Н., Сергеев В.П., Теплова Н.В.,
Мубаракшина О.А.**

Поражения легких при постковидном синдроме:
заключение Совета Экспертов от 26.04.22 774

Ответ на задачу № 1 782

Contents

Editorial

Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N.

The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation 651

Original studies

Avdeev S.N., Voznesenskiy N.A., Boldina M.V., Van'kova E.I., Zaykova-Khelimskaya I.V., Ignatova G.L., Kostina N.E., Kostrova I.V., Kochegarova E.Yu., Kulbaisov A.M., Leshchenko I.V., Skal'skiy S.V., Tikhanov D.A.

Overuse of short-acting β_2 -agonists in the Russian population with asthma: the persisting threat 661

Sereda V.P., Svirido D.A., Komarov M.V., Mironova Zh.A., Mikhail A. Nyoma

Experience of using benralizumab in the treatment of patients with severe asthma in the clinical practice of pulmonologists in Saint-Petersburg 670

Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Eydemiller N.S.

Blood plasma cathepsin S in severe bronchial asthma 678

Sergeev E.A., Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Brodskaya T.A.

Budesonid as a means of intraoperative lung protection during coronary bypassing in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: a pilot study 687

Khamitov R.F., Soboleva E.A.

Personalized rehabilitation of patients after COVID-19: the experience of the Republic of Mari El 696

Startsev V.Yu., Golubev S.V.

Arrangement and objectives of providing patients with lung cancer with treatment during the COVID-19 pandemic in the Russian region 705

Kryukova N.O., Abramova N.D., Khromova E.A., Khasanova A.A., Bisheva I.V., Skhodova S.A., Kostinov M.P., Baranova I.A., Svitich O.A., Chuchalin A.G.

Bacterial ligands in the rehabilitation of healthcare workers after COVID-19 716

Chikina S.Yu., Kuleshov A.V., Nikitina N.V., Meshcheryakova N.N.

Effects of physical rehabilitation on exercise tolerance in post-COVID patients: results of an open controlled trial 728

Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Melikhov O.G.

Ceftazidime/avibactam in the treatment of exacerbation of a chronic respiratory infection in patients with cystic fibrosis: dynamics of clinical, microbiological, and functional parameters. 737

Reviews

Starikova E.V., Galeeva Yu.S., Il'ina E.N.

The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: biotopes and variability 745

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

Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19 755

Clinical cases

Akulina L.A., Brovko M.Yu., Shchepalina A.A., Sholomova V.I., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Moiseev S.V.

A case of severe COVID-19 in a patient with progressive fibrosing interstitial lung disease 763

Clinical challenges

Challenge No.1 770

Anniversaries

Roman S. Kozlov. To the 50th birthday 772

Andrey S. Belevskiy. To the 65th birthday 773

Chronicle. Information

Ignatova G.L., Petukhova A.Yu., Novikova L.N., Sereda V.P., Teplova N.V., Mubarakshina O.A.

Lung lesions in post-COVID syndrome: Conclusion of the Council of Experts dated April 26, 2022 774

Answer to the challenge No.1 782



Vladimir P. Demikhov (1916 – 1998).
Photo portrait
Description, p. 704, 715



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. Odinnadstaya 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 – Ol'ga V. Dergacheva

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 05.10.2022

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

© Pul'monologiya, layout, 2022

The journal materials can be used for commercial purposes only with approval of the editorial office

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, академик 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. Людвиг Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (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 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (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)

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, Academician 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, Director, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthisiologists, President of the Association of Phthisiologists, Chief Freelance Phthisiologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vazel', 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 the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (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-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

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

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, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, 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 исследований 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 (PVRI) (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)

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)

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 the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, 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.Javakishvili 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 RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravittles, 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)

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)

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

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

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

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, член-корр. РАН, 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)

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)

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 the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division 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)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology 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, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, 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 Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasilii 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. Shapорова, 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)

Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой

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

Бронхиальная астма (БА), одно из основных хронических неинфекционных заболеваний у взрослых и детей, ассоциировано с высокой социально-экономической нагрузкой на общество, как отмечает Всемирная организация здравоохранения. **Целью** исследования явился анализ общей заболеваемости населения Российской Федерации (РФ) БА и данных о диспансерном наблюдении таких пациентов в 2019 г. в сравнении с 2014 г. **Материалы и методы.** Использована статистическая информация Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики по заболеваемости населения БА (класс болезней X J45–J46, согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, 1989). **Результаты.** Общая заболеваемость (ОЗ) БА по РФ в целом составила 961,6 и 1 085,0 на 100 тыс. всего населения в 2014 г. и 2019 г. соответственно (+11,4 %, $p < 0,001$; 1 592 596 пациентов с БА в 2019 г.). В структуре ОЗ БОД на это заболевание приходилось 2,7 %. В 2014 и 2019 гг. показатель ОЗ БА был выше среднероссийского в 4 федеральных округах (ФО) с максимальным уровнем в Сибирском ФО (1 185,5 и 1 507,1 на 100 тыс. всего населения соответственно). В 2019 г. среди детей в возрасте 0–14 лет ОЗ БА снизилась, а у детского населения 15–17 лет не изменилась. У взрослых же отмечен рост ОЗ БА. Среди детей в возрасте 15–17 лет самые высокие показатели зарегистрированы в Северо-Западном ФО (в 2019 г. – 2 943,7 на 100 тыс. детского населения). В РФ диспансерное наблюдение (ДН) проводилось у 87,1 % пациентов с БА. В структуре ДН пациентов с болезнями органов дыхания доля больных БА составляла 32,3 % в 2019 г. (944,3 на 100 тыс. всего населения) с максимальным показателем в Сибирском ФО (1 328,3) и минимальным – в Северо-Кавказском ФО (288,3). **Заключение.** За период 2014–2019 гг. отмечался рост ОЗ взрослого населения БА с максимальными показателями по РФ в целом и у отдельных групп населения в Сибирском ФО, а у детей 15–17 лет – в Северо-Западном ФО. Высокий уровень охвата диспансерным наблюдением пациентов с БА способствовал повышению качества медицинской помощи при этом заболевании.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, бронхиальная астма, заболеваемость, диспансерное наблюдение.

Конфликт интересов. Авторами не заявлен конфликт интересов.

Финансирование. При проведении данного исследования участие спонсоров не предусматривалось.

Для цитирования: Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 651–660. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660

The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation

Elena V. Bystritskaya , Tatiana N. Bilichenko

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

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), bronchial asthma (BA) is a major non-communicable disease which affects both adults and children and thereby impacts the economy. **The aim.** To analyze the bronchial asthma morbidity and follow-up care in Russia in 2019 as compared with 2014. **Methods.** The official statistical data of the Ministry of Health of Russia and the Federal State Statistics Service (Rosstat) on BA was used. BA was defined as class X J45 – J46 (asthma, asthmatic status) according to the International Classification of Diseases and Health-Related Problems, the 10th revision of 1 989 (ICD-10). **Results.** The BA morbidity was 961.6 in 2014 and 1085.0 (+11.4%; $p < 0,001$) per 100 thousand of the total population in 2019 (1,592,596 people). BA accounted for 2.7% of all respiratory diseases (RD) morbidity. The BA morbidity in 2014 and 2019 were higher than average in 4 federal districts (FD) with the maximum rate in the Siberian FD (1,185.5 and 1,507.1 per 100 thousand of the total population, respectively). In 2019, the BA morbidity decreased among children aged 0 – 14 years, did not change among children aged 15 – 17 years and increased among the adults. In 2019, the highest rates among children aged 15 – 17 years were registered in the North-Western FD (2,943.7 per 100 thousand in the corresponding age group). 87.1% of BA patients received follow-up care. In 2019, 32.3% of all people with respiratory diseases (944.3 per 100 thousand of the total population) were under follow-up care. The highest number of BA patients under follow-up care was recorded in the Siberian FD (1,328.3 per 100 thousand of the total population), the lowest number – in the North Caucasian FD (288.3). **Conclusion.** There was an increase of BA morbidity from 2014 to 2019 with the highest numbers reported in the total population of Siberian FD and the lowest – in adolescents aged 15 – 17 years in North-Western FD. The quality of medical care correlated with high coverage with follow-up care.

Key words: respiratory diseases, bronchial asthma, morbidity, follow-up care.

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

Funding. This publication was not sponsored.

For citation: Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 651–660 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660

По заключению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бронхиальная астма (БА) является одним из основных наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которым страдают как дети, так и взрослые. В 2019 г. число пациентов с БА в мире составило 348 млн человек [1]. В связи с этим ВОЗ ставит задачу улучшения диагностики, лечения и мониторинга БА для уменьшения глобального бремени ХНИЗ и достижения прогресса на пути к всеобщему охвату услугами здравоохранения.

Целью настоящего исследования стал анализ общей заболеваемости бронхиальной астмой и диспансерного наблюдения различных возрастных групп населения в 2019 г. в сравнении с 2014 г.

Материалы и методы

Проведен анализ показателей общей заболеваемости (ОЗ) БА всего населения Российской Федерации (РФ) за 2019 г. и по федеральным округам (ФО) в сравнении с 2014 г. Из официальной статистической информации Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) и Федеральной службы государственной статистики (Росстата)¹ были выбраны данные по классу Х J45–J46, согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, 1989 г. (МКБ-10).

Также в исследовании используются следующие понятия:

- общая заболеваемость (ОЗ) — медико-статистический показатель числа заболеваний, зарегистрированных за календарный год среди населения, проживающего на определенной территории;
- первичная заболеваемость (ПЗ) — медико-статистический показатель числа заболеваний, впервые зарегистрированных за календарный год среди населения, проживающего на определенной территории;
- детское население — выделенные возрастные группы 0–14 лет, 15–17 лет; трудоспособное население в 2018 г. — мужчины в возрасте 16–59 лет, женщины — 16–54 лет за исключением инвалидов;
- население старше трудоспособного возраста — мужчины старше 55 лет, женщины старше 55 лет.

Показатель охвата диспансерным наблюдением представлен по данным федерального статистического наблюдения по форме № 12 и официальной статистической информации Минздрава России².

При изучении показателей по ФО использовались сокращения: ЦФО — Центральный ФО, СЗФО — Северо-Западный ФО, ЮФО — Южный ФО, СКФО — Северо-Кавказский ФО, ПФО — Приволжский ФО, УФО — Уральский ФО, СФО — Сибирский ФО, ДВФО — Дальневосточный ФО, КФО — Крымский ФО (существовал в 2014–2016 гг.).

Результаты

По данным Минздрава России, болезни органов дыхания (БОД) находились на 2-м месте (после болезней системы кровообращения) среди причин обращения в медицинские учреждения РФ, опережая заболевания костно-мышечной системы, мочеполовой системы, органов пищеварения. В 2014 г. показатель обращаемости по поводу БОД составил 38 198,0 и 40 694,7 на 100 тыс. всего населения в 2014 г. и 2019 г. соответственно (+6,5 %; $p < 0,001$). В 2019 г. в структуре ОЗ населения России на БА приходилось 2,7 % (1 592 596 человек) от всех БОД (59 731 931 человек). Показатель обращаемости в медучреждения по поводу БА в 2019 г. — 1 085,0 на 100 тыс. населения. В том, что касается ОЗ отдельными БОД всего населения, БА уступала хроническим болезням миндалин и аденоидов (1 180,3), хроническим и неуточненным бронхитам и эмфиземе легких (1 159,7 на 100 тыс. населения), как показано на рис. 1.

Первичная заболеваемость (ПЗ) населения БА увеличилась и составляла в 2014 г. и 2019 г. 74,6 и 83,7 на 100 тыс. всего населения соответственно (+12,2 %; $p < 0,001$), что указывало на улучшение диагностики данного заболевания. Отмечался рост среднероссийского показателя ОЗ БА с 961,6 в 2014 г. до 1 085,0 на 100 тыс. всего населения в 2019 г. (+11,4 %; $p < 0,001$); данные представлены на рис. 2.

В ПФО, СЗФО, УФО и СФО наблюдалось превышение среднероссийского показателя ОЗ БА в 2014 г. и 2019 г. с приростом в данном периоде. Самые высокие показатели фиксировались в СФО с увеличением ОЗ с 1 234,4 в 2014 г. до 1 507,1 на 100 тыс. всего населения в 2019 г. (+18,1 %; $p < 0,001$). По РФ в целом показатели ОЗ БА в 2019 г. выросли во всех ФО относительно 2014 г., за исключением СКФО, где регистрировались самые низкие цифры (354,0 в 2014 г. и 353,4 на 100 тыс. всего населения в 2019 г.; $p = 0,929$). Среди субъектов РФ самые высокие показатели ОЗ БА всего населения в 2019 г. фиксировались в Псковской области СЗФО — 2 124,5; Алтайском крае СФО — 1 925,4; Калужской области ЦФО — 1 876,1; Новосибирской области СФО — 1 832,5; Кировской области ПФО — 1 831,8 на 100 тыс. всего населения. В разных возрастных группах ОЗ и ПЗ населения России БА в 2014 г. и 2019 г. имела свои особенности.

У взрослого населения 18 лет и старше ПЗ БА увеличилась с 57,1 в 2014 г. до 74,4 на 100 тыс. всего населения в 2019 г. (+30,3 %; $p < 0,001$). Зарегистрирован достоверный прирост ОЗ БА взрослого населения с 909,6 в 2014 г. до 1 075,2 на 100 тыс. взрослого населения в 2019 г. (+15,4 %; $p < 0,001$) (рис. 3).

Превышение среднего по России показателя ОЗ взрослого населения БА в 2014 г. и 2019 г., как у населения в целом, также наблюдалось в ПФО, СЗФО, УФО, СФО с ростом в изучаемом периоде. Макси-

¹ См. пункты 1–10 в перечне статистических источников в конце статьи.

² См. пункты 11–13 в перечне статистических источников в конце статьи.



Рис. 1. Показатели общей заболеваемости всего населения России отдельными болезнями органов дыхания в 2019 г. (на 100 тыс. населения)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

Figure 1. The respiratory diseases morbidity of the Russian population in 2019 (per 100 thousand of total population)

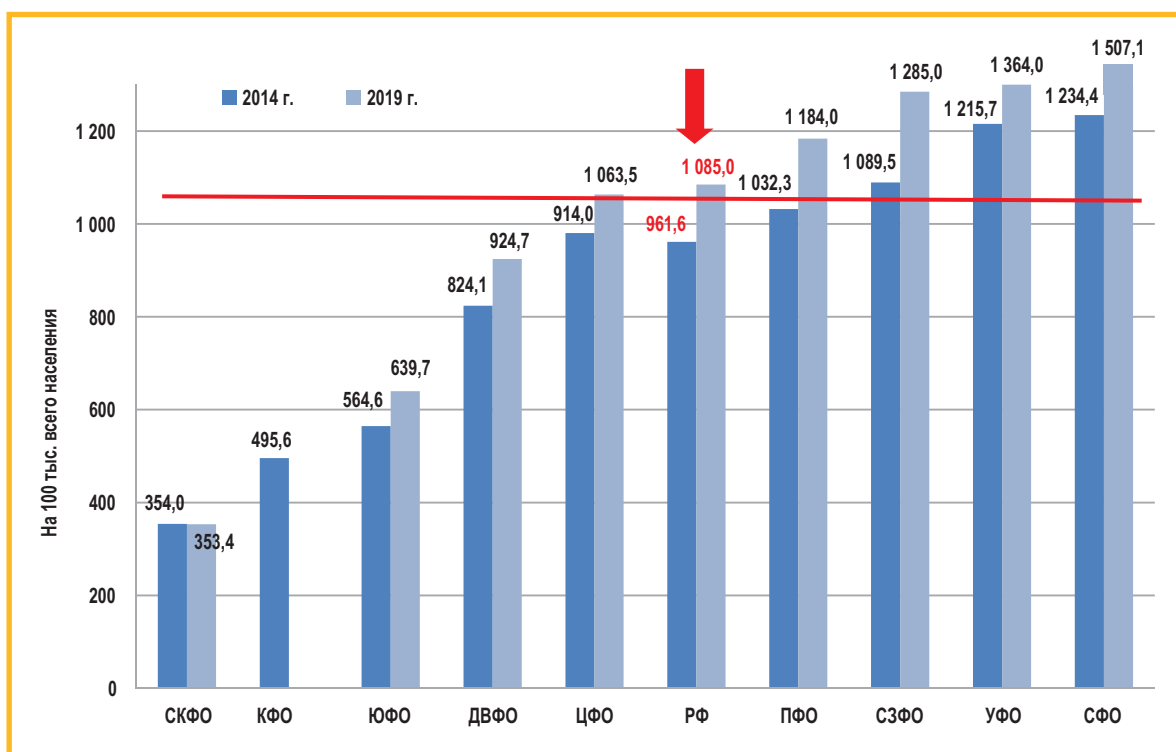


Рис. 2. Показатели общей заболеваемости бронхиальной астмой всего населения России по федеральным округам в 2014 г. и 2019 г. (на 100 тыс. всего населения)

Примечание: СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; КФО – Крымский федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ДВФО – Дальневосточный федеральный округ; ЦФО – Центральный федеральный округ; РФ – Российская Федерация; ПФО – Приволжский федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ.

Figure 2. The asthma morbidity of total population by federal districts of Russia in 2014 and 2019 (per 100 thousand of the total population)

мальные показатели ОЗ БА отмечались в СФО как в 2014 г. – 1 185,5, так и в 2019 г. – 1 473,0 на 100 тыс. взрослого населения (+19,5 %; $p < 0,001$). По сравнению с 2014 г. показатели ОЗ БА в 2019 г. выросли

во всех ФО, за исключением СКФО (376,0 и 378,0 на 100 тыс. взрослого населения соответственно; $p = 0,926$). Среди субъектов РФ самый высокий показатель ОЗ БА зафиксирован у взрослого населения

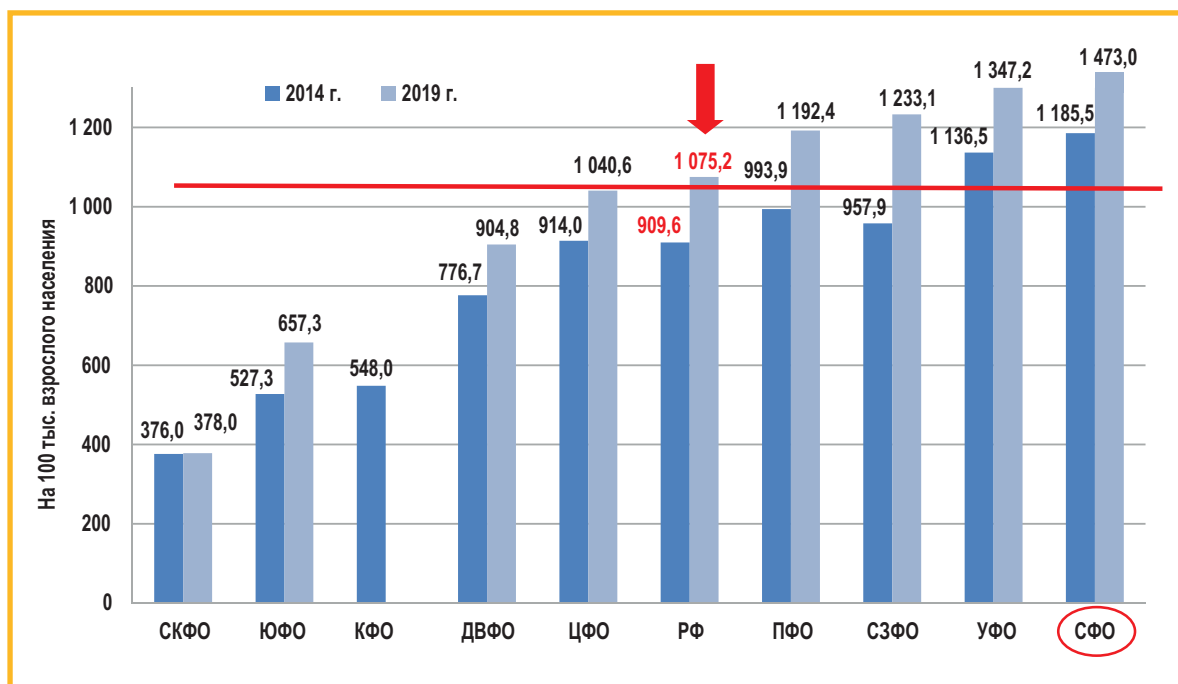


Рис. 3. Показатели общей заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения России по федеральным округам в 2014 г. и 2019 г. (на 100 тыс. взрослого населения)

Примечание: СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; КФО – Крымский федеральный округ; ДВФО – Дальневосточный федеральный округ; ЦФО – Центральный федеральный округ; РФ – Российская Федерация; ПФО – Приволжский федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ.

Figure 3. The asthma morbidity of the adult population by federal districts of Russia in 2014 and 2019 (per 100 thousand of the adult population)

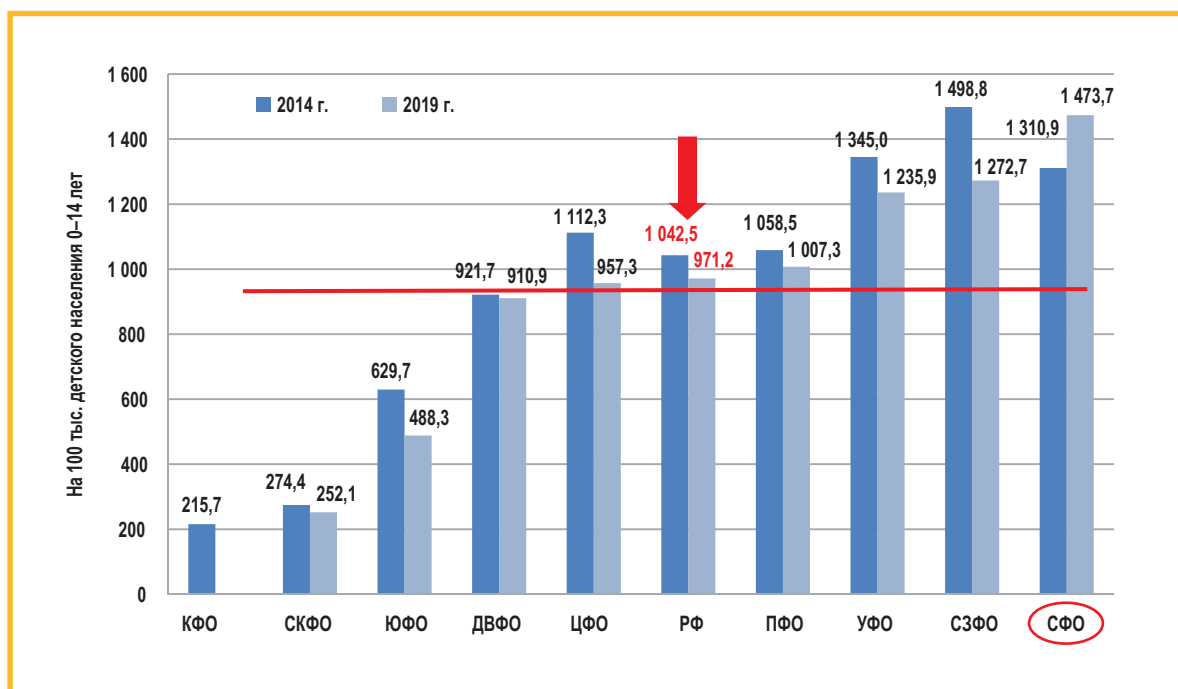


Рис. 4. Показатели общей заболеваемости бронхиальной астмой детского населения 0–14 лет России по федеральным округам в 2014 г. и 2019 г. (на 100 тыс. соответствующего детского населения)

Примечание: КФО – Крымский федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ДВФО – Дальневосточный федеральный округ; ЦФО – Центральный федеральный округ; РФ – Российская Федерация; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ.

Figure 4. The asthma morbidity of children aged 0 – 14 years old by federal districts of Russia in 2014 and 2019 (per 100 thousand of the corresponding population)

Псковской области СЗФО, Кировской области ПФО, Архангельской области без Ненецкого автономного округа СЗФО, Калужской области ЦФО: 2 204,2; 2 036,1; 2 035,4 и 2 021,1 на 100 тыс. взрослого населения соответственно. Самые низкие показатели регистрировались в 2014 г. и 2019 г. в СКФО (376,0 и 378,0 на 100 тыс. взрослого населения соответственно).

У детей в возрасте 0–14 лет ПЗ БА достоверно снизилась и составляла в 2014 г. 144,4 случаев, а в 2019 г. — 111,7 случаев на 100 тыс. всего населения (–22,6 %; $p < 0,001$). Показатель ОЗ БА детского населения (0–14 лет) снизился с 1042,5 в 2014 г. до 971,2 на 100 тыс. детского населения в 2019 г. (–6,8 %; $p < 0,001$) (рис. 4).

Показатели ОЗ БА детского населения (0–14 лет) выше среднероссийского уровня зарегистрированы в ПФО, УФО, СЗФО, СФО с достоверным снижением ОЗ БА с 2014 г. к 2019 г., за исключением СФО, где отмечался прирост показателя ОЗ БА с 1 310,9 до 1 473,7 на 100 тыс. детского населения (+11,1 %; $p < 0,001$). Самые высокие показатели ОЗ БА среди детей в возрасте 0–14 лет регистрировались в Новосибирской области СФО, Хабаровском крае ДВФО, Нижегородской области ПФО и Владимирской области ЦФО: 2 736,0; 1 993,4; 1 878,0 и 1 765,4 на 100 тыс. детского населения соответственно. Самые низкие показатели

с тенденцией к снижению фиксировались в СКФО: 274,4 (2014 г.) и 252,1 (2019 г.) на 100 тыс. детского населения (–8,1 %; $p < 0,001$).

У детского населения 15–17 лет ПЗ БА за 2014–2019 гг. не изменилась и составляла 162,8 случаев (2014 г.) и 169,9 случаев (2019 г.) на 100 тыс. всего населения (+4,4 %; $p = 0,178$) за исключением СФО, где отмечался прирост ОЗ БА. Среди детей в возрасте 15–17 лет ОЗ БА составила 2 008,4 в 2014 г. и 2 042,8 в 2019 г. на 100 тыс. населения (+1,7 %; $p = 0,056$); в 2019 г. показатели выше среднего уровня регистрировались в ЦФО, СФО, УФО, СЗФО (рис. 5).

Самый высокий показатель установлен в СЗФО — 2 943,7 на 100 тыс. соответствующего населения. По субъектам РФ самые наиболее высокие значения ОЗ БА у детей 15–17 лет регистрировались в Новосибирской области СФО, Санкт-Петербурге (СЗФО), Магаданской области ДВФО и Челябинской области УФО: 4 369,9; 4 056,5; 3 767,9 и 3 611,6 на 100 тыс. детского населения 15–17 лет соответственно. Самый низкий показатель с достоверным приростом в 2019 г. зарегистрирован в СКФО: 406,5 в 2014 г. и 483,4 в 2019 г. на 100 тыс. соответствующего населения (+18,9 %; $p < 0,001$).

В группе **лиц старше трудоспособного возраста** ПЗ БА достоверно увеличилась и составляла в 2014 г. 67,1 слу-

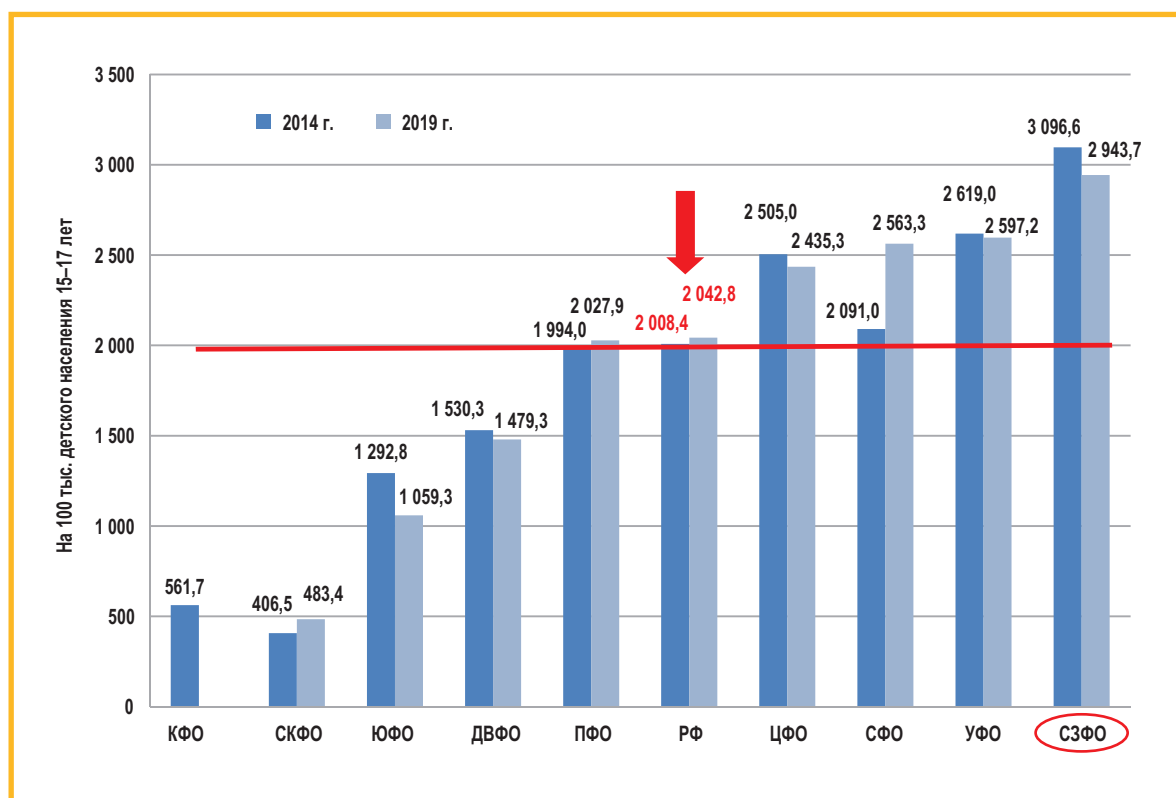


Рис. 5. Показатели общей заболеваемости бронхиальной астмой детского населения 15–17 лет России по федеральным округам в 2014 г. и 2019 г. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Примечание: КФО — Крымский федеральный округ; СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ; ЮФО — Южный федеральный округ; ДВФО — Дальневосточный федеральный округ; ПФО — Приволжский федеральный округ; РФ — Российская Федерация; ЦФО — Центральный федеральный округ; СФО — Сибирский федеральный округ; УФО — Уральский федеральный округ; СЗФО — Северо-Западный федеральный округ.

Figure 5. The morbidity of asthma in children aged 15 – 17 years old by federal districts of Russia in 2014 and 2019 (per 100 thousand of the corresponding population)

чая, а в 2019 г. — 89,0 случаев на 100 тыс. всего населения (+32,6 %; $p < 0,001$), что указывало на улучшение диагностики данного заболевания. Показатели ОЗ БА лиц старше трудоспособного возраста демонстрировали достоверный прирост и составили в 2014 г. 1 445,5, а в 2019 г. — 1 666,0 на 100 тыс. населения (+13,2 %; $p < 0,001$). Высокие показатели ОЗ БА в 2019 г. регистрировались в СЗФО, ПФО, УФО, СФО (рис. 6).

Самый высокий показатель по стране зарегистрирован в 2019 г. в СФО (2 392,2 на 100 тыс. соответствующего населения), самый низкий — в СКФО (617,2 на 100 тыс. соответствующего населения). Самые высокие показатели ОЗ БА лиц старше трудоспособного возраста отмечены в Кировской области ПФО, Архангельской области без Ненецкого автономного округа СЗФО и Калужской области ЦФО: 3 245,1; 3 110,6; 3 085,7 на 100 тыс. соответствующего населения.

Под диспансерным наблюдением (ДН) на конец отчетного 2014 г. среди взрослого населения 18 лет и старше находились 903 964 человека из 1 072 554 пациентов с БА, что соответствовало охвату ДН 84,3 % (табл. 1). В 2019 г. показатель охвата ДН при БА достиг 87,1 % (1 092 290 человек) взрослого населения 18 лет и старше от всех зарегистрированных пациентов с диагнозом БА (1 253 360 больных); прирост составил +3,3 % при $p = 0,074$.

Таблица 1
Доля лиц с бронхиальной астмой, состоящих под диспансерным наблюдением, от всех зарегистрированных пациентов с бронхиальной астмой в 2014 г. и 2019 г.; %

Table 1
The proportion of people under follow-up care in all registered patients with bronchial asthma in 2014 and 2019; %

Возрастные группы	Доля лиц с БА, состоящих под ДН, от всех зарегистрированных больных БА	
	2014 год	2019 год
Дети 0–14 лет	89,3	88,1
Дети 15–17 лет	83,4	82,4
• из них юноши допризывного возраста	84,2	84,1
Взрослое население 18 лет и старше	84,3	87,1
Лица старше трудоспособного возраста	81,4	86,9*

Примечание: БА – бронхиальная астма; ДН – диспансерное наблюдение; * – достоверность различий $p < 0,001$.

Note: *, significance of differences $p < 0,001$.

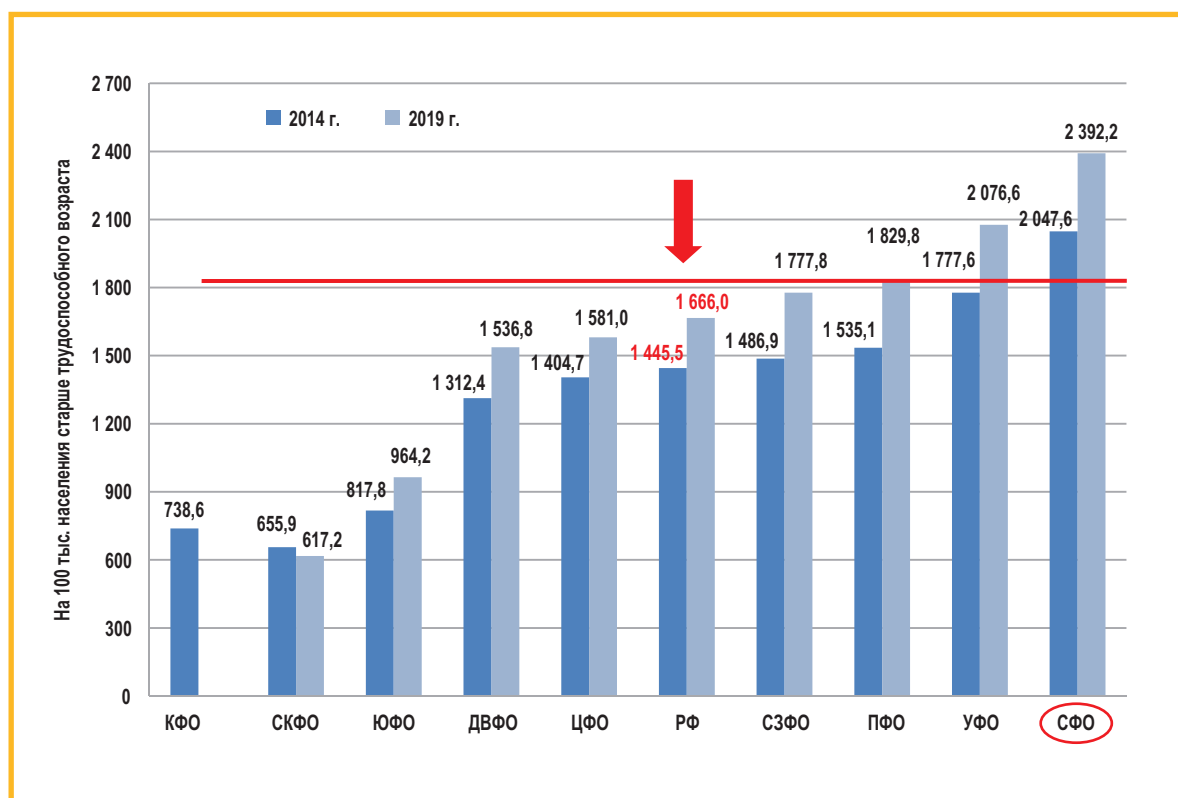


Рис. 6. Показатели общей заболеваемости бронхиальной астмой населения России старше трудоспособного возраста по федеральным округам в 2014 г. и 2019 г. (на 100 тыс. соответствующего населения)

Примечание: КФО – Крымский федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; РФ – Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ.

Figure 6. The asthma morbidity of the population older than working age by federal districts of Russia in 2014 and 2019 (per 100 thousand of the corresponding population)

Таблица 2
Показатели общей заболеваемости бронхиальной астмой и диспансерного наблюдения населения по федеральным округам Российской Федерации в 2019 г.

Table 2
The asthma morbidity and follow-up care coverage in federal districts of the Russian Federation of in 2019

Федеральные округа	ДН при БА, на 100 тыс. всего населения	ОЗ БА, на 100 тыс. всего населения	ДН при БА, %
ЦФО	944	1 063,5	88,8
СЗФО	1 092,7	1 285,0	85,0
ЮФО	514,3	639,7	80,4
СКФО	288,3	353,4	81,6
ПФО	1 065,3	1 184,0	90,0
УФО	1 170,2	1 364,0	85,8
СФО	1 328,3	1 507,1	88,1
ДВФО	745,3	924,7	80,6
РФ в целом	944,3	1085,0	87,0

Примечание: ДН – диспансерное наблюдение; БА – бронхиальная астма; ОЗ – общая заболеваемость; ЦФО – Центральный федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДВФО – Дальневосточный федеральный округ; РФ – Российская Федерация.

Среди детей в возрасте 0–14 лет с диагнозом БА в 2014 г. под ДН находились 227 154 (89,3 %) больных при общем числе пациентов с БА 254 291 человек. В 2019 г. этот показатель составил 221 902 (88,1 %) человека от тех, у кого была зарегистрирована БА (251 950 детей в возрасте 0–14 лет). Показатель охвата ДН детей с БА за 2014–2019 гг. не изменился (–1,3 %; $p = 0,397$).

Среди детей в возрасте 15–17 лет с БА в 2014 г. ДН проводилось у 83,4 % (66 470 человек) от всех зарегистрированных с БА (79 648 пациентов). Из них юношей допризывного возраста было 84,2 % (43 503 человека). В целом доля юношей в возрасте 15–17 лет среди всех подростков, состоящих под ДН по поводу БА в 2014 г., составила 64,9 %. В 2019 г. под ДН с БА находились 82,4 % (71 904 ребенка в возрасте 15–17 лет) от всех зарегистрированных с БА (87 286 человек); доля юношей допризывного возраста, состоящих на ДН по поводу БА, достигала 84,1 % (44 906 человек) от зарегистрированных с БА юношей (53 366 человек) и 62,45 % среди всех состоящих под ДН подростков с БА. Показатель ДН в этой возрастной группе за 2014–2019 гг. не изменился (–1,2 %; $p = 0,553$).

Среди лиц старше трудоспособного возраста в 2014 г. состояли на ДН 81,4 % (413 470 человек) от зарегистрированных пациентов с БА соответствующего возраста (508 100 человек). Охват ДН пациентов с БА старше трудоспособного возраста в 2019 г. составил 86,9 % (549 833 человека) от всех зарегистрированных в этой группе с БА (632 887 человек). В 2019 г., по сравнению с 2014 г., число лиц под ДН с БА в этой возрастной группе достоверно увеличилось (+6,8 %; $p < 0,001$).

По данным Минздрава России, без учета данных по Главному медицинскому управлению делами Президента РФ, показатель охвата ДН по поводу БА на конец отчетного 2019 г. в России составлял 87,1 % (944,3 из 1 085,0 на 100 тыс. всего населения с диагнозом БА) (табл. 2). Доля лиц, находящихся под ДН

по поводу БА, составляла 32,3 % от всех состоящих под ДН пациентов с БОД (2 925,7 на 100 тыс. всего населения).

В разрезе ФО в 2019 г. больше всего пациентов с БА находилось под ДН в СФО (1 328,3 на 100 тыс. всего населения). Выше среднероссийского уровня показатели ДН пациентов с БА были зарегистрированы в УФО (1 170,0), СЗФО (1 092,7), ПФО (1 065,3), а ниже этого уровня – в ЦФО (944,0), ДВФО (745,3), ЮФО (514,3), СКФО (288,3; данные приведены на 100 тыс. всего населения). По субъектам РФ самые высокие показатели ДН в связи с заболеванием БА в 2019 г. регистрировались в Алтайском крае СФО (1 773,8), Кировской области ПФО (1 759,4), Архангельской области без Ненецкого автономного округа СЗФО (1 739,3), Новосибирской области СФО (1 727,8), Пермском крае ПФО (1 669,0; данные на 100 тыс. всего населения). Самые низкие показатели ДН регистрировались в субъектах СКФО: в Чеченской Республике – 150,9; Кабардино-Балкарской Республике – 267,3; Республике Дагестан – 271,8; Ставропольском крае – 299,5 на 100 тыс. всего населения.

Обсуждение

БА является одним из основных ХНИЗ, которым страдают как дети, так и взрослые [1]. Это заболевание включено в Глобальный план действий ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними, а также в принятую Организацией Объединенных Наций «Повестку дня в области устойчивого развития на период до 2030 г.» [2]. Международные и национальные профессиональные медицинские общества предпринимают ряд мер по расширению масштабов диагностики и повышению качества лечения БА. В первую очередь эти меры касаются учреждений первичной медико-санитарной помощи. По проблеме диагностики и лечения пациентов с БА в рамках Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА

(*Global Initiative for Asthma — GINA*) и национальных клинических рекомендаций реализуется регулярное обучение врачей первичного звена здравоохранения, направленное на повышение качества медицинской помощи этим пациентам [3, 4]. За период с 2014 г. по 2019 г. в России отмечалось увеличение ПЗ всего населения БА на 12,2 % и ОЗ БА — на 11,4 %. У взрослого населения за этот период показатель ОЗ БА за счет увеличения первичной заболеваемости вырос на +15,4 %; а в группе старше трудоспособного возраста — на +13,2 %. У детей в возрасте 0–14 лет зарегистрировано уменьшение показателя ОЗ БА (–6,8 %) преимущественно за счет снижения первичной заболеваемости (–22,6 %), а у подростков 15–17 лет ОЗ (+1,7 %) и ПЗ БА достоверно не изменились (+4,4 %).

ДН пациентов, их обучение и контроль состояния являются надежным способом медицинской помощи с целью повышения качества лечения, сохранения трудоспособности и повышения качества жизни [5, 6]. Данные анализа указывают на значительные достижения в области профилактики БА у детей, что выражается в снижении первичной и общей заболеваемости. Основными целями профилактики БА являются достижение контроля симптомов и предотвращение неблагоприятных исходов заболевания. У взрослых достижение контроля БА и снижение тяжести течения способствует увеличению продолжительности и качества жизни. Пациенты пожилого возраста склонны считать нарушения дыхания характеристикой возраста или коморбидности, поэтому диагностика БА и правильное лечение значительно улучшают их общее самочувствие и физическую активность [7]. Дистанционный мониторинг симптомов БА и данных пикфлоуметрии поможет лечащему врачу оценить степень контроля заболевания, выявить ранние признаки обострения, повысить качество лечения, предупредить обострение БА. При этом при снижении частоты внеплановых визитов к врачу повышается качество медицинской помощи и охват наблюдением пациентов с БА, что имеет особую значимость для лиц, проживающих далеко от медицинских учреждений [7].

Для того чтобы повысить эффективность ведения ХНИЗ в учреждениях с низкой обеспеченностью ресурсами, ВОЗ был разработан «Пакет основных мер ВОЗ в отношении неинфекционных заболеваний (PEN)». Пакет PEN включает в себя протоколы оценки, диагностики и лечения хронических респираторных заболеваний (БА и ХОБЛ); модули для консультирования по вопросам здорового образа жизни, включая отказ от употребления табака и самопомощь; просвещение населения и пациентов с БА и членов их семей для улучшения понимания, что представляет собой данное заболевание, как его лечить, как избежать и как справиться с его симптомами в домашних условиях. Важно также повышать уровень осведомленности населения и в ряде случаев бороться с мифами и стигматизацией, связанными с БА. Глобальный добровольный альянс национальных и международных организаций по борьбе с хроническими респираторными болезнями вносит положительный

вклад в деятельность, направленную на профилактику хронических респираторных болезней и борьбу с ними.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

- показатели ОЗ и ПЗ БА всего населения России увеличились с 2014 г. по 2019 г. преимущественно у взрослого населения;
- наиболее высокие показатели ОЗ БА всего населения России в период 2014–2019 гг. были зарегистрированы в ПФО, СЗФО, УФО, СФО.
- среди детей в возрасте 15–17 лет ОЗ БА была выше, чем среди детей в возрасте 0–14 лет и взрослых, но сохранялась на одном уровне в 2014 г. и 2019 г., а среди детского населения 0–14 лет отмечено снижение ОЗ БА;
- в 2014–2019 гг. > 80 % всех пациентов с БА и отдельных возрастных групп были охвачены ДН с максимальным уровнем показателя у детей в возрасте 0–14 лет;
- по федеральным округам показатели ОЗ БА и охвата ДН пациентов с БА были самыми высокими в СФО и ПФО.

Заключение

Изучение причин роста заболеваемости БА населения России в целом, усиление мер профилактики БА на территориях с высокими уровнями ПЗ и ОЗ БА, а также в группах населения повышенного риска БА являются необходимыми условиями для повышения качества медицинской помощи. Постоянное повышение квалификации врачей, проведение мониторинга ОЗ и ПЗ БА, образовательных программ среди населения различных регионов России с использованием интернет-ресурсов, внедрение современных лекарственных средств и методов реабилитации повысят доступность качественной первичной и специализированной медицинской помощи пациентам с БА. Своевременная диагностика БА, диспансерное наблюдение, широкое использование спирометрического исследования терапевтами и пульмонологами при динамическом наблюдении пациентов, вакцинопрофилактика гриппа и пневмококковой инфекции обеспечат лучший контроль заболевания. Использование современных международных и национальных клинических рекомендаций, стандартов оказания медицинской помощи на амбулаторном и стационарном этапах медицинской помощи пациентам с БА будет способствовать снижению частоты обострений и повышению качества жизни.

Статистические источники

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Общая заболеваемость всего населения России в 2015, 2019 году: статистические материалы. М.; 2016, 2020; ч. II.

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Заболеваемость всего населения России в 2015, 2019 году, с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.; 2016, 2020; ч. I.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Общая заболеваемость взрослого населения России в 2015, 2019 году: статистические материалы. М.; 2016, 2020; ч. IV.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Заболеваемость взрослого населения России в 2015, 2019 году, с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.; 2015, 2020; ч. III.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2015, 2019 году: статистические материалы. М.; 2016, 2020; ч. VI.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2015, 2019 году, с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.; 2016, 2020; ч. V.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2015, 2019 году: статистические материалы. М.; 2016, 2020; ч. VIII.
8. 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 старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2015, 2019 году, с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.; 2016, 2020; ч. VII.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2015, 2019 году: статистические материалы. М.; 2016, 2020; ч. X.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2014, 2019 году: статистические материалы. М.; 2014, 2019; ч. IX.
11. Приказ Росстата от 25.12.2014 № 723 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации за 2014 г.». Форма № 12.
12. Приказ Росстата от 19.11.2018 № 679 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации за 2019 г.». Форма № 12.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализ, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России». Диспансерное наблюдение всего населения по классам, группам болезней и отдельным заболеваниям Российской Федерации в 2014, 2019 году: статистические материалы. М.; 2015, 2020; ч. XI.

Литература

1. 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.
2. ВОЗ. Астма. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
4. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма — 2021–2022–2023. Утверждены Минздравом РФ (23.06.2021). Доступно на: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21J45J46MZ.pdf
5. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Авдеев С.Н. и др. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021; 20 (8): 3172. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3172.
6. Российское респираторное общество. Педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.; 2012. Доступно на: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>
7. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21 (4): 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235.

Поступила: 30.05.22
Принята к печати: 23.07.22

References

1. 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.
2. WHO. Asthma. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (in Russian).
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
4. Russian Respiratory Society. Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. The Union of Pediatricians of Russia. [Clinical recommendations. Asthma — 2021–2022–2023]. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (23.06.2021). Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21J45J46MZ.pdf (in Russian)
5. Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Avdeev S.N. et al. [The outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2]. *Cardiovascularnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (8): 3172. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3172 (in Russian).
6. Russian Respiratory Society. Pediatric Respiratory Society. Federation of Pediatricians of the CIS Countries. [The national program “Asthma in children. Treatment strategy and prevention”].

4th edn. Moscow; 2012. Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf> (in Russian).

7. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. [2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian

Federation. National guidelines]. *Cardiovascularnaya terapiya i profilaktika* 2022; 21 (4): 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235 (in Russian).

Received: May 30, 2022

Accepted for publication: July 23, 2022

Информация об авторах / Authors 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.: (495) 395-63-93; e-mail: bystritskaia@yandex.ru (SPIN-код: 8706-3280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-5801>)

Elena V. Bystritskaya, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Department Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: bystritskaia@yandex.ru (SPIN-code: 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) 395-63-93; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN-код: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Tatiana N. Bilichenko, Doctor of Medicine, Head of the Department Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN-code: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Участие авторов

Оба автора 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

Both 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, and were responsible for the integrity of all parts of the article.

Избыточное использование β_2 -агонистов короткого действия у больных бронхиальной астмой в России: угроза сохраняется

С.Н.Авдеев¹, Н.А.Вознесенский¹ ✉, М.В.Болдина², Е.И.Ванькова³, И.В.Зайкова-Хелимская⁴, Г.Л.Игнатова⁵, Н.Э.Костина⁶, И.В.Кострова⁷, Е.Ю.Кочегарова⁸, А.М.Кулбаисов⁹, И.В.Лещенко¹⁰, С.В.Скальский¹¹, Д.А.Тиханов¹²

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1
- ³ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Казани»: 420032, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Гладикова, 28 / 5
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64
- ⁶ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, 151
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 675006, Россия, Благовещенск, ул. Горького, 95
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: 675004, Россия, Благовещенск, ул. Калинина, 22
- ⁹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница № 2»: 460000, Россия, Оренбург, ул. Невельская, 24
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ¹¹ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-медицина“ города Омск»: 644020, Россия, Омск, ул. Карбышева, 41
- ¹² Санкт-Петербургское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Покровская больница»: 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект, 85

Резюме

Избыточное использование β_2 -агонистов короткого действия (КДБА) ассоциировано с неблагоприятными исходами у пациентов с бронхиальной астмой (БА). Актуальные данные о распространенности избыточного использования КДБА в российской популяции больных БА отсутствуют. **Целью** исследования явилось изучение распространенности избыточного использования КДБА у пациентов с БА в России. **Материалы и методы.** В статье представлен анализ данных, полученных в российской популяции исследования SABINA (*SABA use IN Asthma*) III. Поперечное наблюдательное исследование SABINA III проводилось в 24 странах. В него включались взрослые и подростки с установленным диагнозом БА, наблюдаемые ≥ 12 мес. Данные о характеристиках заболевания и лекарственной терапии собирались ретроспективно за предыдущие 12 мес. и вносились в электронную базу данных в режиме реального времени. Применялись методы описательной статистики. **Результаты.** В российской группе больных БА ($n = 618$) большинство (78,5 %) имели среднетяжелую или тяжелую БА. Контроль над БА не был достигнут у 70 % пациентов. Избыточное назначение КДБА (≥ 3 ингаляторов в течение 12 мес.) выявлено у 37 % больных. Частота избыточного назначения КДБА была сходной с таковой при легкой (35 %) и более тяжелой (38 %) БА. Приобретали КДБА без назначения врача в течение года 30 % пациентов, при этом 14 % приобрели ≥ 3 ингаляторов за 12 мес. Из числа пациентов, покупавших КДБА самостоятельно, 90 % также получали рецепты на эти препараты, причем для 59 % пациентов рецепты были выписаны не менее чем на 3 ингалятора в год. **Заключение.** В России уровень избыточного использования КДБА очень высок. Главная причина этого — чрезмерное назначение КДБА врачами. Чтобы снизить уровень избыточного применения КДБА, необходимо обучать пациентов и врачей, а также активно внедрять современные подходы к терапии БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, β_2 -агонисты короткого действия, избыточное использование, приобретение без рецепта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с данным исследованием.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники исследования (или законные представители несовершеннолетних участников) подписывали добровольное информированное согласие.

Финансирование. Исследование финансировалось ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Для цитирования: Авдеев С.Н., Вознесенский Н.А., Болдина М.В., Ванькова Е.И., Зайкова-Хелимская И.В., Игнатова Г.Л., Костина Н.Э., Кострова И.В., Кочегарова Е.Ю., Кулбаисов А.М., Лещенко И.В., Скальский С.В., Тиханов Д.А. Избыточное использование β_2 -агонистов короткого действия у больных бронхиальной астмой в России: угроза сохраняется. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 661–669. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-661-669

Overuse of short-acting β_2 -agonists in the Russian population with asthma: the persisting threat

Sergey N. Avdeev¹, Nikolay A. Voznesenskiy¹ ✉, Marina V. Boldina², Elena I. Van'kova³, Irina V. Zaykova-Khelimskaya⁴, Galina L. Ignatova⁵, Natalya E. Kostina⁶, Irina V. Kostrova⁷, Ekaterina Yu. Kochegarova⁸, Amyrzhhan M. Kulbaisov⁹, Igor V. Leshchenko¹⁰, Sergey V. Skal'skiy¹¹, Dmitriy A. Tikhonov¹²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Minin and Pozharsky pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

³ Kazan' City Outpatient Clinic No.17: ul. Gladilova 28/5, Kirovskiy, Kazan', 420032, Tatarstan Republic, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Far-East State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Muravyov-Amursky 35, Khabarovsk, 35680000, Russia

⁵ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁶ Voronezh Regional Clinical Hospital No.1: Moskovskiy prospect 151, Voronezh, 394066, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Amur State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Gor'kogo 95, Blagoveshchensk, 675006, Russia

⁸ Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration": ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675004, Russia

⁹ Orenburg Regional Clinical Hospital No.2: ul. Nevskaya 24, Orenburg, 460000, Russia

¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

¹¹ "RZhD-Medicine" Omsk Private Clinical Hospital: ul. Karbysheva 41, Omsk, 644020, Russia

¹² Saint-Petersburg Pokrovskaya City Hospital: Bolshoy prospect 85, Saint-Petersburg, 199106, Russia

Abstract

Short-acting β_2 -agonists (SABA) overuse is associated with negative outcomes in asthma patients. There is a lack of actual data about patterns of SABA overuse in the Russian population with asthma. **The aim.** To investigate patterns of SABA overuse in the Russian population with asthma. **Methods.** Data from the Russian population of "SABA use IN Asthma (SABINA) III" study were analyzed. SABINA III was a cross-sectional observational study covering 24 countries. Adults and adolescents with a documented diagnosis of asthma for at least 12 months were enrolled in the study. Data on disease characteristics and asthma treatments during previous 12 months were collected using real-time electronic case report forms and were analyzed with methods of descriptive statistics. **Results.** Majority of the Russian population ($n = 618$) consisted of patients with moderate/severe asthma (78.5%). Asthma was uncontrolled or partly controlled in 70% of patients. SABA over-prescription (≥ 3 canisters per year) was seen in 37% of patients. The frequency of SABA over-prescription was similar in patients with mild (35%) and moderate/severe (38%) asthma. SABA was purchased over-the-counter (OTC) in the past 12 months by 30% of all patients, while 14% purchased ≥ 3 canisters of SABA per year. More than 90% of patients who purchased SABA OTC, already received prescriptions for SABA, of whom 59% were prescribed ≥ 3 canisters per year. **Conclusion.** Russia is faced with very high level of SABA overuse. Over-prescription is the main cause for SABA overuse. To reduce SABA overuse, it is necessary to educate both patients and doctors, and actively implement up-to-date asthma treatments.

Key words: bronchial asthma, short-acting β_2 -agonists, SABA overuse, over-the-counter use.

Conflict of interests. The authors claim they have no conflicts of interests related to the study.

Ethical expertise. The study was performed in accordance with ethical principles consistent with the Helsinki Declaration, ICH GCP. All study subjects (or legal representatives of underage subjects) signed voluntary informed consent.

Funding. The study was financed by AstraZeneca Farmaseuticals LLC.

For citation: Avdeev S.N., Voznesenskiy N.A., Boldina M.V., Van'kova E.I., Zaykova-Khelimskaya I.V., Ignatova G.L., Kostina N.E., Kostrova I.V., Kochegarova E.Yu., Kulbaisov A.M., Leshchenko I.V., Skal'skiy S.V., Tikhonov D.A. Overuse of short-acting β_2 -agonists in the Russian population with asthma: the persisting threat. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 661–669 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-661-669

Ведущая роль воспаления в патогенезе бронхиальной астмы (БА) не вызывает сомнений, как и значение противовоспалительной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [1, 2]. Вместе с тем большинству пациентов с БА врачи назначают ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (КДБА) для купирования симптомов БА [3]. До недавнего времени эти препараты могли быть рекомендованы в качестве монотерапии при легкой интермиттирующей БА, которая квалифицируется как

I ступень согласно Глобальной инициативе по лечению и профилактике БА (*Global Initiative for Asthma — GINA*, 2017) [1]. Избыточное использование КДБА не только свидетельствует об отсутствии контроля над БА, но и связано с неблагоприятными последствиями — повышением риска приступов, обострений и смерти у больных БА [4, 5].

Немаловажно, что чрезмерное применение КДБА ассоциировано с недостаточной противовоспалительной терапией иГКС [6]. Одним из решений этой

проблемы стала концепция противовоспалительного бронхолитического препарата — применение комбинации формотерола (быстро- и длительнодействующего бронхолитического препарата) и ИГКС в одном ингаляторе для купирования симптомов БА. Это сочетание хорошо зарекомендовало себя в терапии среднетяжелой и тяжелой БА [7], а в последние годы исследовалось его использование и у больных легкой БА [8]. В отношении контроля над симптомами и риска обострений БА комбинация формотерола с низкими дозами будесонида, применявшаяся по потребности для купирования симптомов, оказалась эффективнее, чем КДБА [9–11].

Результаты этих исследований привели к значительным изменениям в международных рекомендациях: в отчете GINA (2019) монотерапия КДБА исключена из рекомендуемых режимов терапии на I ступени, а предпочтительным бронхолитическим препаратом для купирования симптомов у взрослых и подростков на I и II ступенях стала комбинация формотерола с низкими дозами будесонида [2, 12].

Международная программа SABINA (SABA use IN Asthma) направлена на изучение использования КДБА при БА и связанных с этим последствий [13]. Исследования SABINA I и II представляли собой ретроспективный анализ электронных баз данных, собранных в 5 странах Европы (Великобритании, Германии, Испании, Италии, Швеции) и Канаде [13]. Выяснилось, что проблема чрезмерного использования КДБА (назначение больному БА ≥ 3 стандартных ингаляторов за 12 мес.) характерна для всех стран, при этом между странами наблюдались существенные различия [13].

Наблюдательное исследование SABINA III спланировали так, чтобы получить информацию о применении КДБА в масштабной выборке пациентов из разных стран [14]. В настоящей статье анализируются данные SABINA III в российской популяции [15].

Целью исследования явилось изучение распространенности избыточного использования КДБА в российской популяции пациентов с БА и его причины (назначение врачами и приобретение без рецепта).

Материалы и методы

В исследование SABINA III включались взрослые и подростки с установленным диагнозом БА, которые посещали врача не менее 4 раз за предшествующие 12 мес. и не имели других хронических легочных заболеваний [14].

Данные собирались ретроспективно путем опроса пациентов за предыдущие 12 мес. и вносились в электронную базу данных в режиме реального времени.

Основной целью была оценка числа назначений КДБА при БА в целом, а также отдельно в подгруппах пациентов с легкой БА (I–II ступени по GINA, 2017) и со среднетяжелой / тяжелой БА (III–V ступени). Учитывались не только назначения КДБА врачом, но и приобретение КДБА без рецепта. Также изучались демографические характеристики пациентов, медикаментозная терапия, контроль над БА согласно

GINA (2017) и количество тяжелых обострений заболевания за предыдущие 12 мес.

Исследование не включало дополнительных вмешательств вне рутинной практики.

Результаты

Общую выборку исследования SABINA III составил 8 351 пациент из 24 стран. В исследовании приняли участие 12 российских центров, отобравших в среднем по 52 (17–74) пациента [15]. Информированное согласие подписали 632 больных, в дальнейшем 14 человек отозвали его и были. Таким образом, для анализа были получены данные 618 пациентов. Почти все они (99,4 %) наблюдались у специалистов (в основном у пульмонологов), у врачей первичного звена — только 0,6 %.

Абсолютное большинство пациентов (99,5 %) были старше 18 лет (средний возраст — $54,4 \pm 14,7$ года; средний индекс массы тела — $28,5 \pm 5,7$ кг/м²), среди них преобладали женщины (75 %).

Никогда не курили 80,3 % больных, активных курильщиков было 7,6 %, бывших курильщиков — 12,1 %.

Стаж заболевания составлял в среднем 12,4 $\pm$ 10,5 года (диапазон — 1–67 лет).

Легкая БА (I–II ступень) диагностирована менее чем у 1/4 пациентов, большинство (78,5 %) составляли пациенты со среднетяжелой / тяжелой БА (табл. 1). Контроль над симптомами БА отсутствовал у 36,1 % пациентов.

Почти у 1/2 участников исследования наблюдалось хотя бы 1 тяжелое обострение БА за предыдущие 12 мес., у 15 % отмечено ≥ 2 тяжелых обострений. В среднем частота тяжелых обострений составила $0,8 \pm 1,2$ случая на 1 пациента в год.

Медикаментозная терапия БА в течение предыдущего года представлена в табл. 2. У большинства

Таблица 1
Характеристики бронхиальной астмы у пациентов российской группы (n = 618), n (%)

Table 1
Characteristics of asthma in the group of Russian patients (n = 618), n (%)

Степень по GINA (2017)	I	55 (8,9)
	II	78 (12,6)
	III	159 (25,7)
	IV	261 (42,2)
	V	65 (10,5)
Контроль над симптомами БА	Хороший	188 (30,4)
	Частичный	207 (33,5)
	Отсутствует	223 (36,1)
Число тяжелых обострений за предшествующие 12 мес.	0	327 (52,9)
	1	190 (30,7)
	2	65 (10,5)
	3	26 (4,2)
	> 3	10 (1,6)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Таблица 2
Терапия бронхиальной астмы у пациентов российской группы за предшествующие 12 мес. (n = 618), n (%)

Table 2
Therapy of asthma in the group of Russian patients in the previous 12 months (n = 618), n (%)

Только КДБА	50 (8,1)
КДБА + регулярная терапия	453 (73,3)
иГКС	72 (11,7)
Фиксированные комбинации иГКС / ДДБА	503 (81,4)
Пероральные ГКС, короткие курсы	215 (34,8)
Пероральные ГКС, длительная терапия	20 (3,3)

Примечание: БА – бронхиальная астма; КДБА – β_2 -агонисты короткого действия; ДДБА – β_2 -агонисты длительного действия; ГКС – глюкокортикостероиды; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; у многих пациентов было сочетание различных вариантов терапии.

Note: many patients received combination of various treatments.

пациентов применялись комбинации иГКС с ДДБА, а монотерапия иГКС назначалась редко. Хотя 1 курс пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) в течение

года получали $\frac{1}{3}$ больных, 3 % принимали ГКС постоянно. КДБА большинству пациентов назначались на фоне базисной терапии, в качестве монотерапии они использовались у 8,1 % больных.

Назначение КДБА

В среднем 1 пациенту с БА выписывались $4,0 \pm 4,0$ ингалятора КДБА за 12 мес. (медиана – 2,0, диапазон – 1–24).

Не более 2 ингаляторов КДБА за год получили почти $\frac{2}{3}$ всех пациентов (63 %), причем у 19 % из них рецепты не были выписаны (рис. 1). Остальные 37 % пациентов получили рецепты не менее чем на 3 ингалятора в год, что свидетельствует о чрезмерном использовании КДБА. Важно отметить, что у 9 % пациентов были выписаны 6–9 ингаляторов в течение года, а еще у 9 % – ≥ 10 ингаляторов.

Распределение пациентов по количеству выписанных КДБА не отличалось от такового при легкой и более тяжелой формах заболевания (см. рис. 1). При этом чрезмерное использование КДБА обнаружено у 35 % больных БА легкой степени и у 38 % – со среднетяжелой / тяжелой БА.

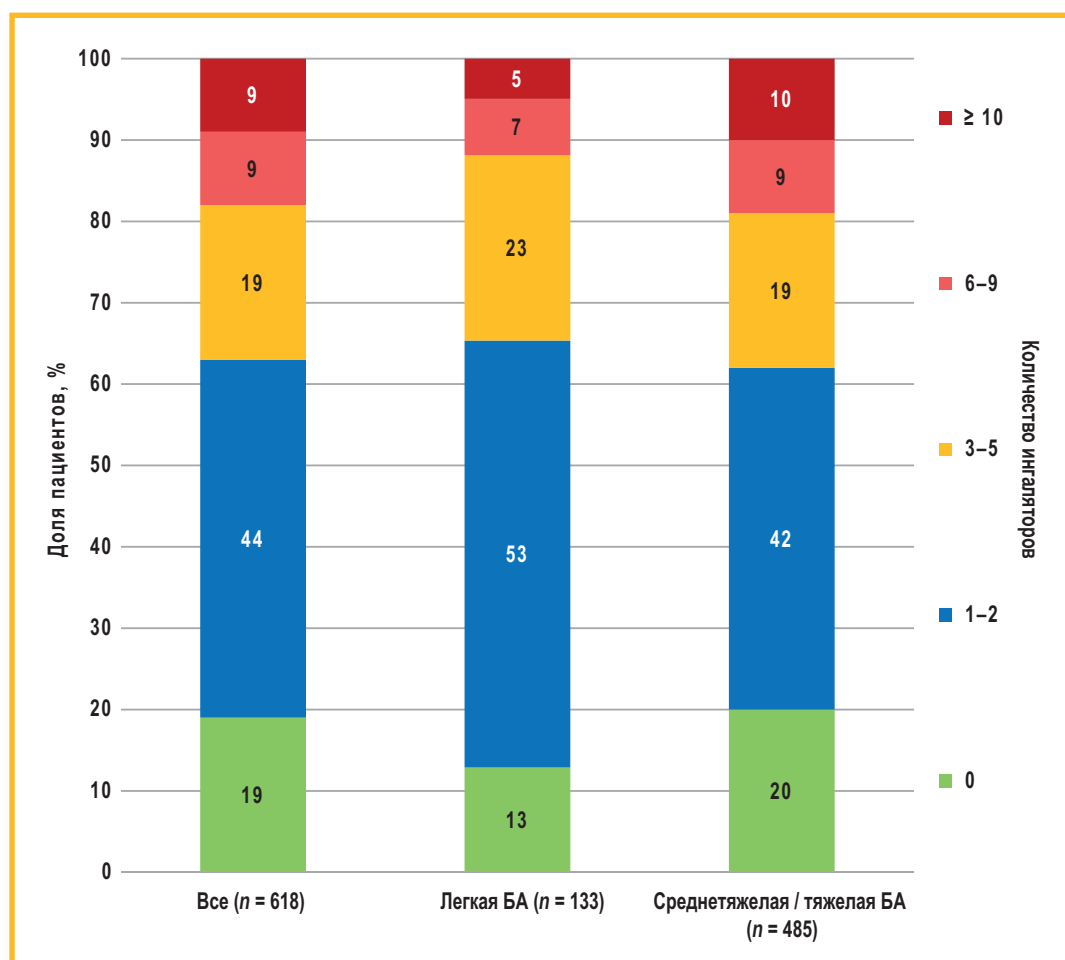


Рис. 1. Распределение пациентов с бронхиальной астмой по количеству выписанных врачом ингаляторов β_2 -агонистов короткого действия за 12 мес.

Примечание: БА – бронхиальная астма; КДБА – β_2 -агонисты короткого действия; доли рассчитаны по отношению к числу пациентов в группе.

Figure 1. Number of short-acting β_2 -agonists prescriptions in the previous 12 months by asthma severity in the Russian asthma patients

Note: the shares are calculated in relation to the number of patients in the group.

Среди пациентов с БА любой степени тяжести, получавших КДБА на фоне базисной терапии (в т. ч. иГКС), частота избыточного использования КДБА не отличалась от таковой в популяции в целом.

Самостоятельное приобретение КДБА

За последние 12 мес. приобретали КДБА без назначения врача (БНВ) 594 (30,1 %) пациента, ответивших на соответствующие вопросы. При этом около $\frac{1}{2}$ таких больных купили 1–2 ингалятора за год, однако остальные были отнесены к категории чрезмерно использующих КДБА уже потому, что самостоятельно получали эти препараты в аптеке БНВ (рис. 2).

Распределение пациентов по количеству КДБА, купленных БНВ, практически не зависело от тяжести БА. При этом доля больных, явно злоупотребляющих КДБА (покупавших ≥ 6 и даже ≥ 10 ингаляторов в год), при легкой степени заболевания была даже несколько больше, чем при более тяжелой (см. рис. 2).

Отмечено также, что рецепты не менее чем на 3 ингалятора КДБА в течение года получили 59 % пациентов, приобретавших КДБА самостоятельно. Таким образом, большинство этих больных относились к категории чрезмерно использующих КДБА, поскольку врачи назначали им препараты избыточно.

Обсуждение

В изученной выборке российской популяции взрослых больных БА число выписанных КДБА составило в среднем 4 ингалятора в год. Таким образом, в России среднестатистический пациент с БА относится к категории чрезмерно использующих КДБА вследствие количества врачебных назначений.

В других странах Европы, по данным исследований SABINA I и II, за год выдавались рецепты на 1,6–4,2 ингалятора (табл. 3) [16, 17]. По среднему уровню назначения КДБА страны Европы можно условно разделить на 2 категории: с допустимым уровнем (< 3 ин-

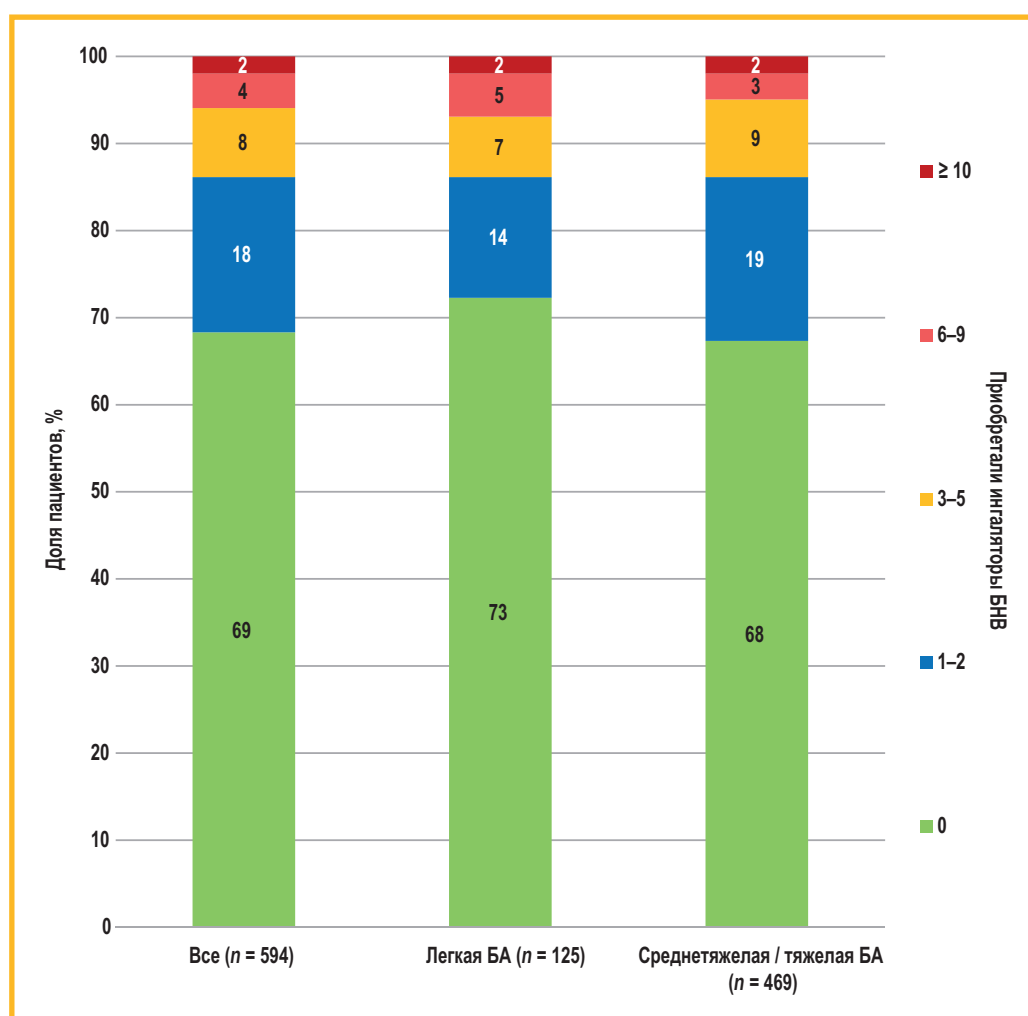


Рис. 2. Распределение пациентов с бронхиальной астмой по количеству ингаляторов β_2 -агонистов короткого действия, приобретенных без назначения врача за 12 мес.

Примечание: БА – бронхиальная астма; КДБА – β_2 -агонисты короткого действия; БНВ – без назначения врача; доли рассчитаны по отношению к числу пациентов в группе с наличием данных о приобретении β_2 -агонистов короткого действия; отсутствующие данные ($n = 24$ (4 %)) не показаны.

Figure 2. Volume of additional short-acting β_2 -agonists purchased without a prescription (canisters per year) by asthma severity in the Russian asthma patients ($n = 618$)

Note: the shares are calculated in relation to the number of patients in a group, using the available data about short-acting β_2 -agonists purchases. The missing values are not shown (in total $n = 24$ (4 %)).

галяторов в год: Германия и Швеция) и с избыточным уровнем (≥ 3 ингаляторов в год: Италия, Испания, Великобритания). Таким образом, Россия относится к менее благополучной категории.

Распространенность чрезмерного назначения КДБА в России составила 37 %, что выше, чем в большинстве других стран Европы (см. табл. 3) [16, 17]. Это может быть ассоциировано с плохим контролем над симптомами БА и высокой распространенностью обострений. Причинно-следственные связи между этими фактами, вероятно, двунаправленные. С одной стороны, недостаточное использование противовоспалительной терапии ИГКС и плохой контроль над симптомами могут приводить к росту потребности в КДБА. С другой стороны, при злоупотреблении КДБА существует угроза обострений заболевания. По данным исследователей из Италии, превышение допустимого уровня применения КДБА повышает риск обострений БА на 30 % [18].

Дополнительный вклад в избыточное использование КДБА вносит распространенная в России практика покупки БНВ. В российской выборке в течение года приобретали эти препараты БНВ 30 % пациентов, тогда как во всей популяции исследования SABINA III — только 18 % [14]. При этом около 6 % российских больных в 2–4 раза превышали допустимый объем применения КДБА именно потому, что покупали их БНВ.

Среди российских пациентов, самостоятельно приобретавших КДБА, 59 % получили рецепты на ≥ 3 ингалятора КДБА в течение года. Таким образом, большинство этих пациентов относились к категории чрезмерно использующих КДБА в силу избыточного назначения препаратов. В основном российские пациенты приобретали КДБА самостоятельно не потому, что у них закончился препарат для купирования симптомов и они не могли получить очередной рецепт, напротив, можно предположить, что врачи выписывали КДБА слишком легко, не уточняя, приобретает ли пациент эти препараты дополнительно и сколько ингаляторов суммарно расходует.

Особого внимания врачей требуют пациенты, явно злоупотребляющие КДБА (≥ 6 и даже ≥ 10 ингаляторов в год). В эту категорию больные попадали вследствие не только покупки, но и избыточного назначения КДБА. Для улучшения ситуации врачам следует лучше контролировать выписку рецептов на КДБА и обучать пациентов безопасному использованию этих препаратов.

Зададимся вопросом: все ли хорошо у пациентов, которые за год не получили ни одного рецепта на КДБА (в России это 20 %)? Безусловно, если такие больные получали противовоспалительный бронхолитический препарат, они могли обходиться без КДБА. Если врач не выписывает бронхолитический препарат быстрого действия, тем самым он подает пациенту опасный сигнал, что тот может выбирать ингалятор для облегчения симптомов самостоятельно. Потенциально это подталкивает больного к неконтрольному использованию КДБА или даже к применению ДДБА в отдельном ингаляторе (без ИГКС), что повышает

Таблица 3
Назначение β_2 -агонистов короткого действия
пациентам с бронхиальной астмой в некоторых
странах Европы [16, 17]

Table 3
Patterns of short-acting β_2 -agonists prescription to patients
with bronchial asthma in some European countries [16, 17]

Страна	Число выписанных 1 пациенту КДБА, ингаляторов в год	Доля пациентов с избыточным уровнем назначений КДБА*, %
Германия	1,6 $\pm$ 3,9	16
Швеция	1,9 $\pm$ 2,9	30
Италия	3,1 $\pm$ 4,0	9
Испания	3,3 $\pm$ 3,6	29
Великобритания	4,2 $\pm$ 5,1	38
Россия**	4,0 $\pm$ 4,0	37

Примечание: КДБА – β_2 -агонисты короткого действия; * – ≥ 3 ингаляторов в год; ** – собственные данные.

Note: *, ≥ 3 canisters per year; **, proprietary data.

риск обострений БА [19]. Косвенным подтверждением этой гипотезы могут служить данные о высокой частоте тяжелых обострений БА в российской группе и частой потребности в курсах пероральных ГКС (по крайней мере 1 раз в год у $1/3$ пациентов).

В России чрезмерное назначение КДБА выявлялось с одинаковой частотой при легкой и средне-тяжелой / тяжелой БА (35 и 38 % соответственно). В других странах Европы сходная картина: препараты КДБА назначались 9–32 % пациентов с легкой БА и 8–31 % — с более тяжелой степенью заболевания [16]. Исключение составляет Великобритания, где избыточное назначение КДБА наблюдалось в 2 раза чаще при среднетяжелой / тяжелой БА, чем при легкой (58 и 27 % соответственно) [17].

Для России особенно острой является проблема чрезмерного назначения КДБА больным легкой БА (35 % случаев), тогда как среди остальных стран-участниц исследований SABINA I и II максимум достигал 32 % [16]. Этот факт коррелирует с данными международного исследования SYGMA-2, проведенного среди пациентов с легкой БА [3, 11]. При ретроспективном анализе данных российской популяции этого исследования было показано, что в России у пациентов с легкой БА контроль над заболеванием не достигается чаще, чем в остальных странах (52 % vs 45 %), и тяжелые обострения у таких пациентов в течение года возникают в 1,5 раза чаще (30,1 % vs 20,7 % соответственно) [20, 21]. Вероятно, недостаточный уровень контроля над легкой БА у российских пациентов связан, помимо других факторов, с чрезмерным использованием КДБА.

Ограничениями проведенного российского исследования являлись его ретроспективный характер и выборка центров: почти все врачи, принимавшие в нем участие, были специалистами (в основном пульмонологами). Это могло приводить к систематической ошибке при наборе пациентов. Как известно, у специалистов чаще наблюдаются пациенты с более

тяжелой БА, тогда как для получения льготных рецептов больные БА обращаются к врачам первичного звена. Кроме того, в многоцентровых клинических исследованиях в России обычно участвуют центры, расположенные в крупных городах и данное исследование не стало исключением. Поэтому оно может не отражать практику назначения и приобретения КДБА в небольших городах и сельской местности, что ограничивает возможность экстраполировать его выводы на всю российскую популяцию больных БА.

Вероятно, по сравнению с врачами первичного звена, у пульмонологов в целом выше уровень знаний о лечении БА и необходимости ограничивать использование КДБА. Можно предположить, что если даже специалисты недостаточно контролируют применение КДБА больными, то в общей популяции ситуация еще хуже.

Значение данного исследования в том, что удалось получить актуальные данные об использовании КДБА в крупной выборке российских пациентов с БА. Эти данные убедительно свидетельствуют, что угроза сохраняется: КДБА у больных БА в России все еще применяются чрезмерно.

Избыточное применение КДБА повышает вероятность плохого контроля над симптомами и тяжелыми обострениями БА [17, 22], а при использовании > 12 ингаляторов КДБА в течение 1 года достоверно повышается риск летальных исходов, связанных с БА [23]. По данным исследования SABINA III показано, что по сравнению с пациентами, которым выписывались 1–2 КДБА в течение 12 мес., назначение 3–5 ингаляторов было связано с достоверным повышением частоты тяжелых обострений БА в 1,4 раза, 6–9 ингаляторов – в 1,5 раза, ≥ 10 ингаляторов – в 1,8–1,9 раза [14].

Чтобы снизить риск, связанный с чрезмерным использованием КДБА, и улучшить общий контроль над БА в России, необходимо обучать не только пациентов, но и врачей. При этом следует уделять особое внимание роли иГКС как противовоспалительных препаратов и минимизации использования КДБА. Среди прочих обязательных вопросов врачи должны обсуждать с пациентами риски приобретения последними КДБА без рецепта и допустимое суммарное использование этих препаратов. Кроме того, необходимо активнее внедрять современные подходы к терапии БА, в т. ч. с использованием противовоспалительного (иГКС + формотерол) вместо КДБА.

Заключение

В России один из самых высоких в Европе уровень чрезмерного использования КДБА больными БА (37 % всех пациентов), при этом в среднем пациенту выписывается 4 ингалятора КДБА в год. Это может быть ассоциировано с плохим контролем над симптомами и частыми обострениями БА. Частота чрезмерного использования КДБА практически не зависит от тяжести заболевания, а ситуация с использованием КДБА пациентами с легкой БА в России сложнее, чем в ряде других стран. КДБА БНВ приобретали 30 % пациентов, однако

основной причиной чрезмерного использования КДБА в России является их избыточное назначение врачами. Чтобы оптимизировать применение КДБА и улучшить общий контроль над БА, необходимо обучать как пациентов, так и врачей, а также активнее внедрять современные подходы к терапии БА.

Литература

1. 2017 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma. Available at: <https://ginasthma.org/archived-reports/> [Accessed: May 27, 2022].
2. 2019 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma. Available at: <https://ginasthma.org/archived-reports/> [Accessed: May 27, 2022].
3. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given "as needed" in mild asthma: Study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017; 18 (1): 12. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
4. Suissa S., Ernst P., Boivin J.F. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled β -agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (3, Pt 1): 604–610. DOI: 10.1164/ajrcm.149.3.8118625.
5. Nwaru B.I., Ekström M., Hasvold P. et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1901872. DOI: 10.1183/13993003.01872-2019.
6. Levy M.L. The national review of asthma deaths: What did we learn and what needs to change? *Breathe (Sheff.)*. 2015; 11 (1): 15–24. DOI: 10.1183/20734735.008914.
7. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (2): 129–136. DOI: 10.1164/rccm.200407-884OC.
8. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
9. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K. et al. Controlled trial of budesonide–formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (21): 2020–2030. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963.
10. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide–formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
11. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide–formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
12. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (6): 1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019.
13. Cabrera C.S., Nan C., Lindarck N. et al. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting β_2 -agonist use in asthma. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (2): 1901858. DOI: 10.1183/13993003.01858-2019.
14. Bateman E.D., Price D.B., Wang H.C. et al. Short-acting β_2 -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (5): 2101402. DOI: 10.1183/13993003.01402-2021.
15. Avdeev S., Voznesenskiy N., Boldina M. et al. SABA overuse in Russia – burden and possible causes: an analysis of the Russian population in the SABINA III (SABA use in asthma) study. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 371–379. DOI: 10.2147/JAA.S350393.
16. Janson C., Menzies-Gow A., Nan C. et al. SABINA: an overview of short-acting β_2 -agonist use in asthma in European countries. *Adv. Ther.* 2020; 37 (3): 1124–1135. DOI: 10.1007/s12325-01233-0.
17. Bloom C.I., Cabrera C., Arnetorp S. et al. Asthma-related health outcomes associated with short-acting β_2 -agonist inhaler use: an observational UK study as part of the SABINA global program. *Adv. Ther.* 2020; 37 (10): 4190–4208. DOI: 10.1007/s12325-020-01444-5.
18. Di Marco F., D'Amato M., Lombardo F.P. et al. The burden of short-acting β_2 -agonist use in asthma: Is there an Italian case? An

- update from SABINA program. *Adv. Ther.* 2021; 38 (7): 3816–3830. DOI: 10.1007/S12325-021-01772-0.
19. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.K. et al. The salmeterol multi-center asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129 (1): 15–26. DOI: 10.1378/chest.129.1.15.
 20. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V., Belevsky A. SYMBICORT Given as needed in Mild Asthma (SYGMA study): a retrospective subanalysis of the Russian population. *J. Asthma.* 2022; 59 (5): 989–997. DOI: 10.1080/02770903.2021.1892753.
 21. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (4): 449–455. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200812.
 22. Paris J., Peterson E.L., Wells K. et al. Relationship between recent short-acting β -agonist use and subsequent asthma exacerbations. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101 (5): 482–487. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60286-4.
 23. Nasser S. An imperfect “PAST” lessons learned from the national review of asthma deaths (NRAD) UK. *Respir Res.* 2016; 17 (1): 87. DOI: 10.1186/s12931-016-0393-9.
 24. O’Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide–formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
 25. Bateman E.D., Reddel H.K., O’Byrne P.M. et al. As-needed budesonide–formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1877–1887. DOI: 10.1056/nejmoa1715275.
 26. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (6): 1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019.
 27. Cabrera C.S., Nan C., Lindarck N. et al. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting β_2 -agonist use in asthma. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (2): 1901858. DOI: 10.1183/13993003.01858-2019.
 28. Bateman E.D., Price D.B., Wang H.C. et al. Short-acting β_2 -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (5): 2101402. DOI: 10.1183/13993003.01402-2021.
 29. Avdeev S., Voznesenskiy N., Boldina M. et al. SABA overuse in Russia – burden and possible causes: an analysis of the Russian population in the SABINA III (SABA use in asthma) study. *J. Asthma Allergy.* 2022; 15: 371–379. DOI: 10.2147/JAA.S350393.
 30. Janson C., Menzies-Gow A., Nan C. et al. SABINA: an overview of short-acting β_2 -agonist use in asthma in European countries. *Adv. Ther.* 2020; 37 (3): 1124–1135. DOI: 10.1007/s12325-01233-0.
 31. Bloom C.I., Cabrera C., Arnetorp S. et al. Asthma-related health outcomes associated with short-acting β_2 -agonist inhaler use: an observational UK study as part of the SABINA global program. *Adv. Ther.* 2020; 37 (10): 4190–4208. DOI: 10.1007/S12325-020-01444-5.
 32. Di Marco F., D’Amato M., Lombardo F.P. et al. The burden of short-acting β_2 -agonist use in asthma: Is there an Italian case? An update from SABINA program. *Adv. Ther.* 2021; 38 (7): 3816–3830. DOI: 10.1007/S12325-021-01772-0.
 33. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.K. et al. The salmeterol multi-center asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129 (1): 15–26. DOI: 10.1378/chest.129.1.15.
 34. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V., Belevsky A. SYMBICORT Given as needed in Mild Asthma (SYGMA study): a retrospective subanalysis of the Russian population. *J. Asthma.* 2022; 59 (5): 989–997. DOI: 10.1080/02770903.2021.1892753.
 35. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [Peculiarities of mild asthma in Russia: the results of SYGMA2 study]. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (4): 449–455. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200812 (in Russian).
 36. Paris J., Peterson E.L., Wells K. et al. Relationship between recent short-acting β -agonist use and subsequent asthma exacerbations. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101 (5): 482–487. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60286-4.
 37. Nasser S. An imperfect “PAST” lessons learned from the national review of asthma deaths (NRAD) UK. *Respir Res.* 2016; 17 (1): 87. DOI: 10.1186/s12931-016-0393-9.

Поступила: 15.06.22
Принята к печати: 26.08.22

References

1. 2017 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma. Available at: <https://ginasthma.org/archived-reports/> [Accessed: May 27, 2022].
2. 2019 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma. Available at: <https://ginasthma.org/archived-reports/> [Accessed: May 27, 2022].
3. O’Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given “as needed” in mild asthma: Study protocols for two randomised controlled trials. *Trials.* 2017; 18 (1): 12. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
4. Suissa S., Ernst P., Boivin J.F. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled β -agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (3, Pt 1): 604–610. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.8118625.
5. Nwaru B.I., Ekström M., Hasvold P. et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1901872. DOI: 10.1183/13993003.01872-2019.
6. Levy M.L. The national review of asthma deaths: What did we learn and what needs to change? *Breathe (Sheff.)*. 2015; 11 (1): 15–24. DOI: 10.1183/20734735.008914.
7. O’Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (2): 129–136. DOI: 10.1164/rccm.200407-884OC.
8. O’Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
9. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K. et al. Controlled trial of budesonide–formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (21): 2020–2030. DOI: 10.1056/nejmoa1901963.

Received: June 15, 2022

Accepted for publication: August 26, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/orcid/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director National Medical Research Center for Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/orcid/0000-0002-5999-2150>)

Вознесенский Николай Арнольдович — к. м. н., начальник отдела образовательных программ и научных исследований Национального ме-

дицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-45-96; e-mail: voznnes.na@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-417X>)

Nikolay A. Voznesenskiy, Candidate of Medicine, Head of the Department of Educational Programs and Scientific Research, National Medical Research Center for Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-45-96; e-mail: voznnes.na@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-417X>)

Болдина Марина Викторовна — к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 217-17-28; e-mail: mari.boldina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>)

Marina V. Boldina, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 217-17-28; e-mail: mari.boldina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>)

Ванькова Елена Ивановна — врач-пульмонолог, Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Казани»; тел.: (843) 554-44-53; e-mail: vankova-e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5001-1259>)

Elena I. Van'kova, pulmonologist, Kazan' City Outpatient Clinic No.17; tel.: (843) 554-44-53; e-mail: vankova-e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5001-1259>)

Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4212) 30-53-11; e-mail: irinavh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7517-4027>)

Irina V. Zaykova-Khelimskaia, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Far-East State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4212) 30-53-11; e-mail: irinavh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7517-4027>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: igligh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: igligh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Костина Наталья Эдуардовна — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»; тел.: (960) 102-42-40; e-mail: natal166k@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

Natal'ya E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, Voronezh Regional Clinical Hospital No.1; tel.: (960) 102-42-40; e-mail: natal166k@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

Кострова Ирина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4162) 42-94-19; e-mail: kiv005.costrova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-3785>)

Irina V. Kostrova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Amur State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4162) 42-94-19; e-mail: kiv005.costrova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-3785>)

Кочегарова Екатерина Юрьевна — к. м. н., преподаватель, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-08; e-mail: matas7@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-9973>)

Ekaterina Yu. Kochegarova, Candidate of Medicine, lecturer, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration"; tel.: (4162) 77-28-08; e-mail: matas7@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-9973>)

Кулбаисов Амыржан Магажанович — к. м. н., заведующий пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница № 2»; тел.: (353) 231-04-76; e-mail: kul60@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-7713>)

Amyrzhn M. Kulbaisov, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, Orenburg Regional Clinical Hospital No.2; tel.: (353) 231-04-76; e-mail: kul60@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-7713>)

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; тел.: (343) 355-56-57; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (343) 355-56-57; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Скальский Сергей Викторович — д. м. н., доцент, врач-клинический фармаколог Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-медицина“ города Омск»; тел.: (3812) 44-22-67; e-mail: sergalskiy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-0974>)

Sergey V. Skal'skiy, Doctor of Medicine, Associate Professor, clinical pharmacologist, "RZhD-Medicine" Omsk Private Clinical Hospital; tel.: (3812) 44-22-67; e-mail: sergalskiy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-0974>)

Тиханов Дмитрий Александрович — врач-пульмонолог Санкт-Петербургского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Покровская больница»; тел.: (812) 322-00-78; e-mail: dkhan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-9247>)

Dmitriy A. Tikhonov, pulmonologist, Saint-Petersburg Pokrovskaya City Hospital; tel.: (812) 322-00-78; e-mail: dkhan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-9247>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — руководство исследованием, планирование публикации, формулирование выводов

Вознесенский Н.А. — анализ данных, подготовка таблиц и рисунков

Болдина М.В. — поиск литературы, подготовка обсуждения
Все авторы — работа с пациентами, участие в редактировании и утверждение текста рукописи

Authors Contribution

Avdeev S.N. — study management, article planning, preparation of conclusions.

Voznesenskiy N.A. — data analysis, preparation of tables and figures

Boldina M.V. — literature search, preparation of discussion

All authors — work with patients, article editing and approval

Опыт применения бенрализумаба в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в клинической практике пульмонологов Санкт-Петербурга

В.П.Середа^{1,5} ✉, Д.А.Свиридо², М.В.Комаров³, Ж.А.Миронова⁴, М.А.Нёма⁴

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр»: 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., 1 / 6, лит. «А»

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26»: 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

⁵ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Накопление клинического опыта по применению биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в реальной клинической практике с возможным выявлением дополнительных, не описанных ранее клинических результатов представляет практический интерес. **Целью** исследования явилось изучение опыта применения бенрализумаба при ТБА в реальной клинической практике врачей-пульмонологов Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** Представлены результаты более чем годичного наблюдения 18 пациентов с эозинофильной ТБА (12 женщин, 6 мужчин в возрасте 28–74 лет; средний возраст — $55,0 \pm 11,9$ года). Больные получали бенрализумаб в дополнение к базисной медикаментозной терапии ТБА. Проводились клиническое, лабораторное, функциональное обследование, оценка частоты обострений и дополнительных клинических эффектов. **Результаты.** Показано, что включение бенрализумаба в комплексную терапию приводило к статистически значимому улучшению бронхиальной проводимости и контроля над заболеванием, значительному снижению эозинофилии крови и сокращению числа обострений. Приведен клинический пример, свидетельствующий о стабилизирующем влиянии данной терапии на течение рецидивирующего назального полипоза при его исходном агрессивном течении (интракраниальный рост полипов). **Заключение.** В реальной клинической практике подтверждена возможность существенного улучшения контроля над ТБА при использовании биологической терапии. При этом получены данные, которые в будущем позволят расширить показания к применению бенрализумаба.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, контроль над бронхиальной астмой, эозинофилия, моноклональные антитела, биологическая терапия, бенрализумаб, полипоз носа, реальная клиническая практика.

Конфликт интересов. Середа В.П. сообщает о чтении лекций для компаний *Boehringer Ingelheim*, *Sanofi*, ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалз». Свиридо Д.А. сообщает о чтении лекций для компаний *Boehringer Ingelheim*, ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Данное исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Статья опубликована при поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Для цитирования: Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Миронова Ж.А., Нёма М.А. Опыт применения бенрализумаба в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в клинической практике пульмонологов Санкт-Петербурга. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 670–677. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-670-677

Experience of using benralizumab in the treatment of patients with severe asthma in the clinical practice of pulmonologists in Saint-Petersburg

Vitaliy P. Sereda^{1,5} ✉, Dmitriy A. Svirido², Mikhail V. Komarov³, Zhanna A. Mironova⁴, Mikhail A. Nyoma⁴

¹ Limited Liability Company “My Medical Center”: Cheboksarskiy per. 1/6 lit. “A”, Saint-Petersburg, 191186, Russia

² Saint-Petersburg City Hospital No.26: ul. Kostyushko 2, Saint-Petersburg, 290068, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

⁵ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defence of the Russian Federation: ul. Akademika Lebedeva, Saint-Petersburg, 6194044, Russia

Abstract

The accumulation of clinical experience in the use of biologic therapy in patients with severe bronchial asthma (SBA) in real-world clinical practice with the possible identification of additional, previously undescribed clinical outcomes is of practical interest. **The aim.** To present the results of an observational study of using benralizumab in SBA in real clinical practice of pulmonologists in Saint-Petersburg. **Methods.** We present the results of more than 1 year of follow-up of 18 patients with eosinophilic SBA (12 women, 6 men, age from 28 to 74, average age 55.0 ± 11.9 years). The patients received benralizumab in addition to standard treatment. Clinical, laboratory, and functional examination of the patients were performed, the frequency of exacerbations and additional clinical effects were assessed. **Results.** It has been shown that the inclusion of benralizumab in complex therapy resulted in a significant improvement in disease control, improved bronchial conduction, a significant decrease in blood eosinophilia, and a reduction in the number of exacerbations. A clinical example is given that indicates a stabilizing effect of this therapy on the course of recurrent nasal polyposis with an initially aggressive course (intracranial polyp growth). **Conclusion.** The possibility of significant improvement in the control of SBA with the use of biological therapy has been confirmed in real clinical practice. At the same time, data have been obtained that will allow expanding the indications for the use of benralizumab in the future.

Key words: severe bronchial asthma, asthma control, eosinophilia, monoclonal antibodies, biological therapy, benralizumab, nasal polyposis, real-world clinical practice.

Conflict of interests. Sereda V.P. reports giving lectures for Boehringer Ingelheim, Sanofi, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Chiesi Pharmaceuticals LLC. Svirido D.A. reports giving lectures for Boehringer Ingelheim, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient received written informed consent to participate in the study.

Funding. This study was not sponsored.

Acknowledgment. The article was published with the support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC.

For citation: Sereda V.P., Svirido D.A., Komarov M.V., Mironova Zh.A., Nyoma M.A. Experience of using benralizumab in the treatment of patients with severe asthma in the clinical practice of pulmonologists in Saint-Petersburg. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 670–677 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-670-677

Бронхиальная астма (БА) остается глобальной проблемой мирового здравоохранения, несмотря на значительный прогресс в исследовании патогенеза этого заболевания и поиске способов влияния на него. В России 6,9 % взрослого населения страдают БА, при этом доля больных тяжелой БА (ТБА) составляет 5–20 % [1, 2].

ТБА характеризуется неконтролируемым течением и частыми обострениями с высоким риском госпитализации. В современной пульмонологии придается особое значение определению фенотипов и эндотипов БА, необходимому для разработки индивидуального подхода к лечению таких пациентов [1]. В последние годы наблюдается заметный прогресс в терапии Т2-эндотипа БА, характеризующегося преимущественно эозинофильным типом воспаления. Согласно Глобальной инициативе по лечению и профилактике БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA, 2022), в этом случае предпочтительны препараты биологической терапии, ранее же успех в подавлении эозинофильного воспаления при терапии БА ассоциировался с наращиванием дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), а также с вынужденным добавлением к терапии системных глюкокортикостероидов (сГКС) [3].

Под биологической терапией БА понимается применение моноклональных антител, направленных против ключевых патогенетических факторов. К настоящему моменту в России для лечения ТБА в России зарегистрировано пять таких препаратов, которые угнетают активность молекул, играющих ведущую роль в развитии воспаления в бронхах. Омализумаб – моноклональное антитело, связывающее свободный иммуноглобулин (Ig) E и предотвращающее дегрануляцию тучных клеток. Дупилумаб – моноклональное антитело, которое блокирует передачу сигналов интерлейкина (IL)-4 и -13 путем связывания α -1-субъединицы рецептора к IL-4 (IL4-R α). Повы-

шенная экспрессия IL4-R α наблюдается у ряда пациентов с ТБА [4]. Меполизумаб и реслизумаб – это моноклональные антитела, блокирующие IL-5, фактор активации, миграции и выживания эозинофилов, ключевых клеток воспаления при эозинофильном фенотипе БА. Бенрализумаб – моноклональное антитело, блокирующее рецептор к IL-5 на поверхности эозинофилов. Это не только препятствует связыванию IL-5 с рецепторами к IL-5, но и обеспечивает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, реализуемую лимфоцитами – естественными киллерами, что приводит к полной деплеции эозинофилов [5]. Механизмы действия бенрализумаба влекут за собой быстрое развитие клинических эффектов, что позволяют рассматривать его как наиболее перспективный из имеющихся препаратов биологической терапии в лечении пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА [6, 7].

При использовании бенрализумаба в лечении ТБА были продемонстрированы такие клинические эффекты, как повышение контроля над заболеванием, снижение частоты обострений, улучшение функции легких [6, 7]. Клинические исследования показали, что применение этого препарата в лечении стероидозависимой ТБА позволяет снизить дозу сГКС в базисной терапии на 75 % [7, 8]. Бенрализумаб зарегистрирован в Российской Федерации с 2019 г., показанием к его применению является ТБА эозинофильного фенотипа.

Результаты терапии бенрализумабом, полученные в рамках широкой программы клинических исследований, в т. ч. по определению долгосрочной безопасности и эффективности (MELTEMI) [9], снижению применения сГКС (PONENTE) [10] и реальной клинической практике (ZERHYR) [11], подтверждаются опытом российских врачей.

Использование в реальной клинической практике биологической терапии при ТБА, в т. ч. осложненной

сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом, может сопровождаться выявлением дополнительных, не описанных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) клинических результатов, а потому представляет несомненный интерес.

Целью настоящего исследования явилось изучение опыта применения бенрализумаба у пациентов с ТБА в реальной клинической практике врачей-пульмологов Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Данное ретроспективное исследование проводилось на базе Общества с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр» и Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 26». В 2019–2022 гг. были обследованы и находились под наблюдением пациенты с эозинофильной ТБА ($n = 18$: 12 (66,7 %) женщин и 6 (33,3 %) мужчин; средний возраст — 28–74 ($55,0 \pm 11,9$) года). В дополнение к базисной медикаментозной терапии БА всем пациентам назначался бенрализумаб на период не менее 1 года. Обследование пациентов проводилось в амбулаторном режиме: исходно до назначения бенрализумаба, а затем — в течение не менее 1 года терапии по регламенту с учетом характера течения заболевания, но не реже 1 раза в 6 мес.

Критерии включения:

- неконтролируемое течение БА;
- ≥ 2 обострений, требующих применения сГКС в течение года;
- использование высоких доз иГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) или тиотропия бромидом $\pm$ монтерлукастом;
- эозинофилия крови (количество эозинофилов ≥ 300 клеток / мкл) в анамнезе за последние 12 мес.

Критерии исключения:

- неправильное использование ингаляторов;
- низкая приверженность терапии;
- значимая коморбидная патология.

Бенрализумаб назначался в дозе 30 мг подкожно каждые 4 нед. — первые 3 инъекции, затем — 30 мг подкожно каждые 8 нед.

Анализировались динамика жалоб пациентов и изменения в проводимой терапии. Для определения уровня контроля над заболеванием использовался опросник по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5). Каждому из пунктов опросника присваивалось значение по 7-балльной шкале (0 — хороший контроль, 6 — плохой контроль). Общий балл по ACQ-5 вычислялся как среднее арифметическое для 5 ответов:

- $< 0,5$ –0,75 — хороший контроль;
- 0,75–1,5 — частичный контроль;
- 1,5 — неконтролируемая БА.

По данным общеклинического анализа крови оценивалось содержание эозинофилов в абсолютном значении. Забор крови осуществлялся из периферической вены.

Также проводилась спирометрия. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) оценивали

с использованием должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа *Statistica for Windows 7.0* с учетом параметрических и непараметрических методов.

Результаты

Базисная терапия на момент назначения бенрализумаба у всех пациентов была представлена комбинацией высоких доз иГКС / ДДБА (в 14 случаях — будесонид / формотерол, в 2 случаях — флутиказона пропионат / сальметерол, в 2 случаях — флутиказона фураат / ви-лантерол) в сочетании с тиотропия бромидом в дозе 5 мкг 1 раз в сутки. Большинство ($n = 16$; 89 %) пациентов также получали монтерлукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки длительными курсами либо регулярно. На момент включения в исследование 2 (11,1 %) пациента постоянно принимали сГКС в средней поддерживающей дозе 6 и 8 мг метилпреднизолона в сутки, что расценивалось как стероидозависимая БА.

Значимой сопутствующей патологией являлся полипоз носа, который был выявлен у 10 (55,6 %) пациентов. При этом полипэктомия в анамнезе, в т. ч. повторная, потребовалась 7 (43,8 %) пациентам. По данному поводу больные получали лечение интраназальными стероидами и находились под регулярным наблюдением врача-оториноларинголога. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе выявлялась у 5 (50 %) пациентов с ТБА и полипозом носа.

О неудовлетворительном контроле БА на момент включения в исследование свидетельствовал показатель ACQ-5 $2,20 \pm 0,68$ балла. У всех пациентов в анамнезе выявлялась эозинофилия крови в анамнезе — от 300 до 1 400 ($596,0 \pm 314,1$) клеток / мкл. Средний постбронходилатационный уровень $ОФВ_1$ на момент включения в исследование составлял 46 – 96 %_{долж.} ($64 \pm 13,9$ %_{долж.}).

У всех пациентов на фоне терапии бенрализумабом улучшилось клиническое состояние: уменьшилась выраженность респираторных симптомов, снизилась потребность в дополнительных ингаляциях бронхолитических препаратов и повысилась толерантность к физическим нагрузкам. Причем у большинства ($n = 14$; 78 %) пациентов клиническое улучшение наблюдалось к концу 1-го мес. и у всех — к исходу 3-го мес. терапии. Динамика клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей представлена в таблице.

Отражением механизма действия бенрализумаба, связанного с антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью, явилась динамика эозинофилии крови ($p < 0,01$). Уже во время визита 1 (1–3-й мес. терапии) у подавляющего большинства ($n = 15$; 83 %) уровень эозинофилии составлял 0–100 клеток / мкл и только у 3 (16,7 %) пациентов данный показатель был несущественно превышен. К окончанию 1 года наблюдения (визит 2) у ряда пациентов наблюдалось повышение уровня эозинофи-

Таблица
Динамика клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом

Table
Dynamics of clinical symptoms, laboratory and instrumental test results in patients with severe asthma during benralizumab therapy

Показатель	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Достоверность различий, <i>p</i>	
				визит 1 vs визит 2	визит 1 vs визит 3
Контроль БА по ACQ-5, баллы	2,3 ± 0,69	1,4 ± 0,38	1,3 ± 0,21	< 0,05	< 0,05
Количество эозинофилов крови, клеток / мкл	595 ± 314	52 ± 46,6	98 ± 91,9	< 0,01	< 0,01
ОФВ ₁ , % доп.	64 ± 13,8	66 ± 12,2	67 ± 12,1	0,08	< 0,05

Примечание: *p* – достоверность различий между группами; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Notes: *p*, significance of differences between the groups.

лии крови, причем у 4 (22,2 %) пациентов — ≥ 150 клеток / мкл, а у 1 (5,6 %) пациента — 350 клеток / мкл. При этом отмечалось, что повышение количества эозинофилов крови не коррелировало с каким-либо клиническим ухудшением.

Повышение среднего уровня ОФВ₁ свидетельствовало о положительной динамике на фоне комплексной терапии с применением бенрализумаба. При этом достоверное (*p* < 0,05) улучшение регистрировалось только во время визита 2, что может объясняться малым количеством наблюдений.

До применения бенрализумаба у всех пациентов наблюдались ежегодные обострения БА (2–4 раза в год), требовавшие применения сГКС. При этом у большинства (*n* = 12; 67 %) пациентов обострения требовали госпитализации до 1 раза в год. На фоне терапии с использованием бенрализумаба число обострений статистически значимо (*p* < 0,05) снизилось (рис. 1); у 11 (61 %) пациентов не регистрировались обострения, при которых был бы необходим курс

сГКС. У остальных пациентов наблюдалось не более 1 обострения за 1 год лечения. Ни в одном случае госпитализация не потребовалась.

У 2 (11,1 %) пациентов, принимавших сГКС на регулярной основе, удалось добиться снижения зависимости от этих препаратов. У 1 (5,6 %) пациента положительная клиническая динамика позволила полностью отменить прием препарата, а еще у 1 (5,6 %) больного поддерживающая доза метилпреднизолона была снижена с 8 до 2 мг в сутки.

За период наблюдения ни у одного пациента с ТБА не проявились симптомы, которые можно было трактовать как нежелательные явления.

Чтобы продемонстрировать многоплановые положительные клинические эффекты бенрализумаба, требующие обсуждения и дальнейшего изучения, приводим один из клинических примеров, описанный в ходе наших наблюдений.

Клиническое наблюдение

Пациент в возрасте 31 года длительно страдал БА и получал базисную терапию будесонидом / формотеролом от 640 / 18 до 960 / 27 мкг в сутки в сочетании с тиотропия бромидом 5 мкг в сутки и монтелукастом 10 мг в сутки. В 2017 г. врачом-оториноларингологом был поставлен диагноз «хронический полипозный риносинусит», после чего больной начал получать интраназальные ГКС на регулярной основе. Однако эффект этой терапии был недостаточным. Клиническое течение БА характеризовалось как частично контролируемое, обострения заболевания наблюдались 1–2 раза в год. В 2018 г. при компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух носа выявлено поражение полипозным процессом решетчатого лабиринта, обеих верхнечелюстных пазух, основной пазухи слева и лобной пазухи справа. При этом костные анатомические структуры лобной пазухи были сохранены.

Рекомендованное пациенту оперативное вмешательство (септопластика, двусторонняя эндоскопическая гайморотомия) было выполнено в марте 2019 г. В результате оперативного лечения пациент отметил улучшение носового дыхания и восстановление обоняния. Консервативное послеоперационное лечение включало только использование назальных ГКС. Функциональный эффект оперативного вмешательства сохранялся более 12 мес.

В связи с рецидивом жалоб на ухудшение носового дыхания в ноябре 2020 г. выполнена повторная КТ около-

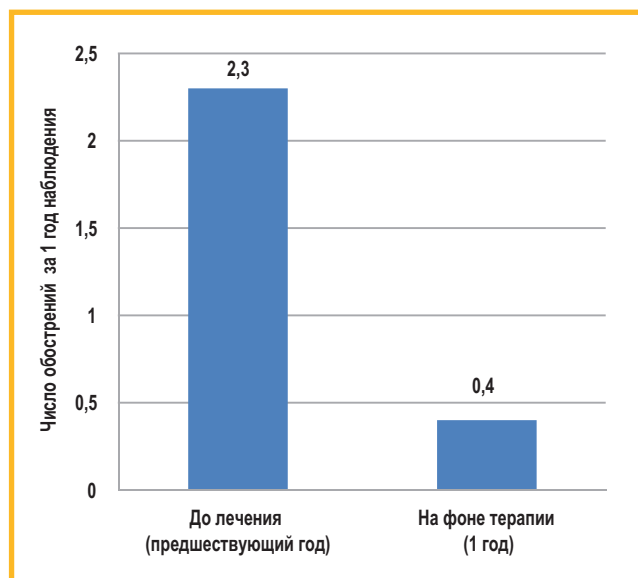


Рис. 1. Динамика числа обострений у больных ТБА на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Figure 1. Number of asthma exacerbations in patients with SBA during benralizumab therapy for 1 year

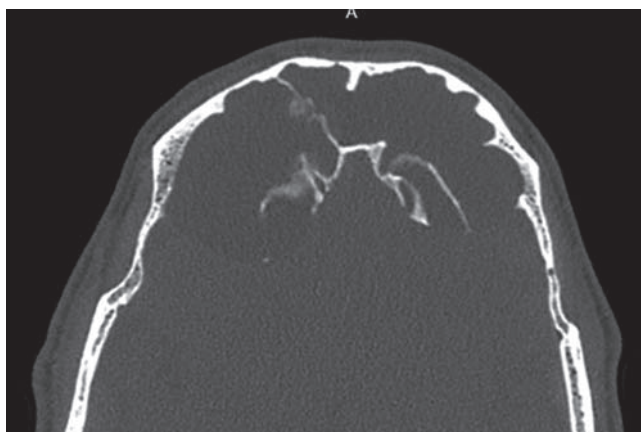


Рис. 2. Данные компьютерной томографии, отражающие рецидивирование полипозного процесса

Figure 2. Computed tomography findings, showing the recurrence of the polyposis

носовых пазух, посредством которой выявлено тотальное затенение всех придаточных пазух носа, резкое увеличение лобных пазух в размерах с выраженным истончением вплоть до резорбции задних стенок лобных пазух. Также обнаружено пролабирование содержимого левой лобной пазухи в полость глазницы (рис. 2).

Подтверждение и уточнение патологического процесса получено в декабре 2020 г. с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) с контрастным усилением (рис. 3). Было подтверждено резкое расширение лобных пазух с компрессией лобных долей ГМ (T2 Propeller, см. рис. 3А); лобные пазухи оказались заполнены жидкостным содержимым, по МР-характеристикам аналогичным ликвору (T2 FLAIR, см. рис. 3В).

В январе 2021 г. пациенту была выполнена бифронтальная краниотомия с микрохирургическим удалением полипозной ткани с эндоскопической ассистенцией и последующей пластикой дефекта аутооттрансплантатом. В результате гистологического исследования патологической ткани был констатирован синоназальный воспалительный полип.

С февраля 2021 г. начата терапия бенрализумабом. Основаниями для назначения явились плохо контролируемое

течение БА на фоне терапии ИГКС в высоких дозах в сочетании с ДДБА, верифицированная «аспириновая триада» с рецидивирующим полипозом и эозинофильный фенотип БА (на момент начала терапии уровень эозинофилов крови — 840 клеток / мкл). На фоне терапии улучшился контроль над БА (течение характеризовалось как контролируемое; 0,4 балла по АСQ-5.). За 1 год наблюдения не отмечалось обострений БА, требующих назначения сГКС, уровень эозинофилов крови составлял 10 клеток / мкл.

В дальнейшем на протяжении 1 года каждые 3 мес. у пациента проводились контрольные КТ-исследования, которые подтверждали сохранение полипозного поражения придаточных пазух носа. При этом эффект декомпрессии лобных долей ГМ был устойчивым (рис. 4А), а прогрессирование процесса отсутствовало.

Приведенный клинический пример отражает агрессивный характер течения хронического полипозного риносинусита у пациента с «аспириновой» БА: после оперативного лечения — быстрое (≈ 1 год) рецидивирование процесса с интракраниальным распространением полипозной ткани, несмотря на терапию ИГКС. Добавление к комплексной терапии бенрализумаба по поводу неконтролируемой эозинофильной ТБА оказало положительный клинический эффект. При этом после повторного оперативного лечения по поводу назального полипоза (декомпрессии лобных долей ГМ и восстановления фронтоназального дренажа) отмечено безрецидивное течение полипоза на протяжении 1 года наблюдения и применения бенрализумаба по поводу ТБА. Одновременно у коморбидного пациента улучшалось течение БА, сохранялся контроль БА и отсутствовали обострения заболевания.

Обсуждение

Полученные нами в наблюдательном исследовании данные указывают на возможность улучшения клинического состояния пациентов с ТБА в реальной клинической практике и подтверждают эффективность применения бенрализумаба, подтвержденную в РКИ. Уменьшение показателя АСQ-5, значимый прирост ОФV₁ и регресс эозинофилии после назначения бен-

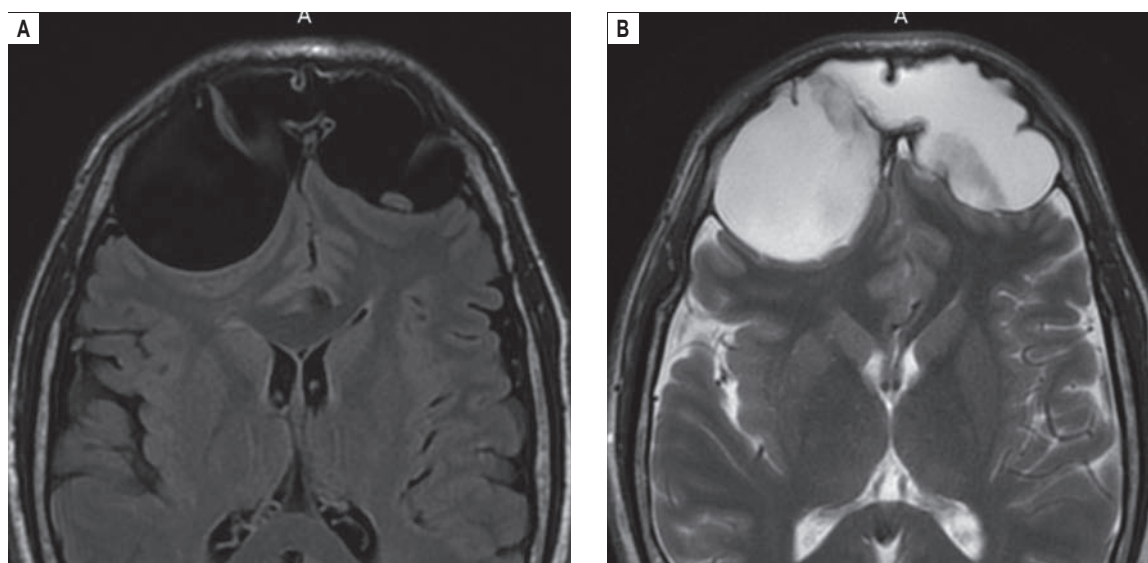


Рис. 3. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга: А — T2 Propeller; В — T2 FLAIR

Figure 3. Magnetic resonance imaging findings of the brain: A, T2 Propeller; B, T2 FLAIR

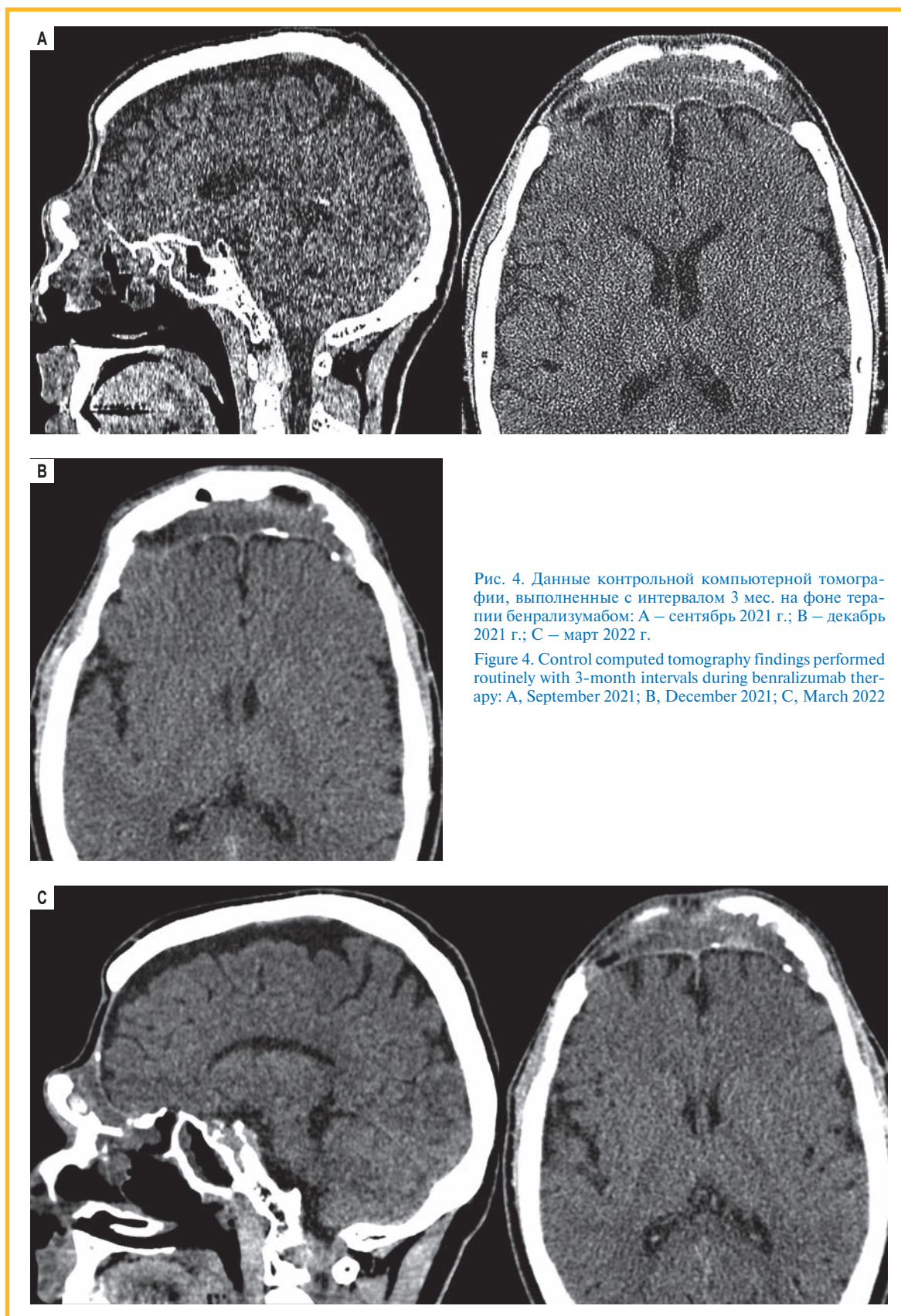


Рис. 4. Данные контрольной компьютерной томографии, выполненные с интервалом 3 мес. на фоне терапии бенрализумабом: А — сентябрь 2021 г.; В — декабрь 2021 г.; С — март 2022 г.

Figure 4. Control computed tomography findings performed routinely with 3-month intervals during benralizumab therapy: A, September 2021; B, December 2021; C, March 2022

рализумаба были зарегистрированы в исследованиях SIROCCO и CALIMA [6, 7]. По данным одного из первых исследований в условиях реальной клинической практики, посвященного применению бенрализумаба при эозинофильной ТБА, было показано уменьшение

количества эозинофилов крови с $814,7 \pm 292,3$ клеток / мкл в исходном состоянии до $51,3 \pm 97,5$ клеток / мкл уже через 4 нед. после 1-й инъекции [12]. Уже в первые месяцы терапии уровень эозинофилов снизился у всех пациентов и у подавляющего боль-

шинства (83 %) не превышал 100 клеток / мкл. Это отражает механизм действия бенрализумаба, связанный с антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью. Стойкое сохранение данного эффекта в течение 1 года терапии у большинства наблюдаемых пациентов также согласуется с данными научной литературы. При этом к окончанию 1 года наблюдения у 4 (22 %) пациентов наблюдалось повышение уровня эозинофилов крови до ≥ 150 клеток / мкл, что, вероятно, объясняется эффектом «ускользания». Однако данное повышение не сопровождалось клиническим ухудшением.

Помимо улучшения контроля над БА, клинически важной конечной точкой является уменьшение частоты обострений заболевания. Данные настоящего исследования свидетельствуют о снижении частоты обострений БА почти в 5 раз. При этом у 11 (61 %) пациентов данная терапия привела к полному отсутствию обострений, требовавших курса сГКС, в течение периода наблюдения. J.E.Kavanagh et al. выявили снижение числа обострений БА с $4,92 \pm 3,35$ до $1,34 \pm 1,71$ в год ($n = 131$), причем у 57 % пациентов не было зафиксировано ни одного обострения за 1 год терапии бенрализумабом [13].

В настоящем исследовании участвовали только 2 пациента со стероидозависимой ТБА, тем не менее улучшение контроля БА позволило полностью отменить прием сГКС у одного, а у второго — существенно уменьшить поддерживающую дозу метилпреднизолона. Такой результат согласуется с данными клинического исследования III фазы ZONDA [14], показавшем снижение дозы сГКС при терапии бенрализумабом: после 28-недельного периода у примерно половины пациентов удалось полностью отменить прием сГКС без ухудшения контроля над БА.

Приведенный клинический пример отражает «стабилизирующее» влияние бенрализумаба на исходно агрессивное течение хронического полипозного риносинусита у пациента с «аспириновой» БА (быстрое рецидивирование процесса после полипэктомии с интракраниальным распространением), которое наблюдалось наряду с улучшением течения БА. Накапливающиеся данные реальной клинической практики, в т. ч. по эффективности бенрализумаба, могут служить основой для расширенного применения данного препарата при эозинофильной ТБА (эТБА), включая эТБА с клинически значимыми коморбидными состояниями, такими как полипозный риносинусит.

Заключение

В реальной клинической практике показано, что включение бенрализумаба в комплексную терапию эозинофильной ТБА приводит к значимому улучшению контроля над заболеванием и параметров бронхиальной проводимости. Кроме того, заметно снижается количество эозинофилов крови и сокращается число обострений, в т. ч. у пациентов с коморбидными заболеваниями, такими как полипозный риносинусит.

Литература

1. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
2. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А. и др. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды. *Медицинский Совет*. 2020; (17): 9–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-9-16.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 Report. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> [Accessed: May 17, 2022].
4. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра. Доступно на: <https://www.astrazeneca.ru/content/dam/az-ru/downloads/preparations/Fasenra-Pen-Leaflet-RU-V1.pdf>
6. 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.
7. 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.
8. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M.Y. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1309–1317.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.08.030.
9. Korn S., Bourdin A., Chupp G. et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (12): 4381–4392.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.058.
10. Menzies-Gow A., Gummell M., Heaney L.G. et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (1): 47–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0.
11. Chung Y., Katial R., Mu F. et al. Real-world effectiveness of benralizumab: results from the ZEPHYR 1 study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022; 128 (6): 669–676.e6. DOI: 10.1016/j.anai.2022.02.017.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Поступила: 09.06.22
Принята к печати: 17.08.22

References

1. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V. et al. [Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 (in Russian).

2. Knyazheskaya N.P., Anae E.Kh., Kameleva A.A. et al. [Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids]. *Meditsinskiy Sovet*. 2020; (17): 9–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-9-16 (in Russian).
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 Report. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> [Accessed: May 17, 2022].
4. Nenashva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N. et al. [Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244 (in Russian).
5. [Instructions for the medical use of the drug Fasenra]. Available at: <https://www.astrazeneca.ru/content/dam/az-ru/downloads/preparations/Fasenra-Pen-Leqflet-RU-V1.pdf> (in Russian).
6. 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.
7. 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.
8. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M.Y. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1309–1317.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.08.030.
9. Korn S., Bourdin A., Chupp G. et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (12): 4381–4392.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.058.
10. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G. et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (1): 47–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0.
11. Chung Y., Katial R., Mu F. et al. Real-world effectiveness of benralizumab: results from the ZEPHYR 1 study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022; 128 (6): 669–676.e6. DOI: 10.1016/j.anai.2022.02.017.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Received: June 09, 2022

Accepted for publication: August 17, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Серёда Виталий Петрович — д. м. н., доцент, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи, врач-пульмонолог общества с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр»; тел.: (812) 406-88-88; e-mail: vsereida@sogaz-clinic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Vitaliy P. Sereda, Doctor of Medicine, Associate Professor, Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Deputy chief physician for inpatient care, pulmonologist, My Medical Center LLC; tel.: (812) 406-88-88; e-mail: vsereida@sogaz-clinic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Свиридо Дмитрий Александрович — заведующий пульмонологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 26»; тел.: (812) 374-38-68; e-mail: teratology@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6924-0799>)

Dmitriy A. Svirido, Head of the Pulmonology Department, Saint-Petersburg City Hospital No.26; tel.: (812) 374-38-68; e-mail: teratology@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Комаров Михаил Владимирович — к. м. н., доцент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 543-94-13; e-mail: 7_line@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>)

Mikhail V. Komarov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov; tel.: (812) 543-94-13; e-mail: 7_line@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Миронова Жанна Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: zhanmir@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-9795>)

Zhanna A. Mironova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: zhanmir@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-9795>)

Нёма Михаил Александрович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: nyoma1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8152-7618>)

Mikhail A. Nyoma, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: nyoma1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8152-7618>)

Участие авторов

Серёда В.П., Свиридо Д.А. — концепция и дизайн статьи
Серёда В.П., Комаров М.В., Миронова Ж.А., Нёма М.А. — написание текста
Серёда В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В. — сбор и обработка материала
Серёда В.П. — редактирование

Authors Contribution

Sereda V.P., Svirido D.A. — the concept and design of the article
Sereda V.P., Komarov M.V., Mironova Zh.A., Nyoma M.A. — writing the text
Sereda V.P., Svirido D.A., Komarov M.V. — collection and processing of the material
Sereda V.P. — editing

Содержание катепсина S в плазме крови при бронхиальной астме тяжелого течения

А.Ю.Крапошина^{1,2} ✉, Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, А.Б.Кацер¹, О.В.Казмерчук¹, Ю.И.Абрамов¹, Н.С.Эйдемиллер²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

Резюме

Целью исследования явилось выявление возможной связи уровня катепсина S с клинико-функциональными и лабораторными показателями у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с ТБА ($n = 114$: 96 (84,2 %) женщин и 18 (15,8 %) мужчин), которые были разделены на 2 группы: 1-я – больные аллергической ТБА, 2-я – больные неаллергической ТБА. Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плетизмографии (Erich Jaeger, Германия). Определение концентрации цитокинов интерлейкинов (IL)-4, -5 и -13, периостина, катепсина S, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в плазме крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (eBioscience, США). **Результаты.** Фиксированная обструкция регистрировалась в 48 и 50 % случаев, а эозинофилия периферической крови – в 41,5 и 25 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно. Повышение содержания IL-5, IL-13 и катепсина S в плазме крови наблюдалось в обеих группах. При неаллергической ТБА выявлено повышение уровня IL-4 и TGF- β . При аллергической ТБА отмечалось повышение содержания периостина в плазме крови в сравнении с контролем и показателями больных 2-й группы. Статистически значимая корреляционная связь между содержанием катепсина S и концентрацией IL-4, -5 в плазме крови установлена в обеих группах. Слабая корреляционная связь между уровнем катепсина S в плазме крови и клиническими симптомами заболевания, такими как частота использования КДБА и приступы удушья, выявлена только в 1-й группе. В обеих группах зафиксирована значимая корреляционная связь между уровнем катепсина S и TGF- β в сыворотке крови, что может косвенно свидетельствовать об участии катепсина S в процессах ремоделирования дыхательных путей независимо от формы заболевания.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, фенотип, воспаление, катепсин S.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Этическая экспертиза. От пациентов получено согласие на использование медицинских данных без указания персональных.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования и спонсорской поддержки при проведении исследования.

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Эйдемиллер Н.С. Содержание катепсина S в плазме крови при бронхиальной астме тяжелого течения. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 678–686. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-678-686

Blood plasma cathepsin S in severe bronchial asthma

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2} ✉, Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Anna B. Katser¹, Olga V. Kazmerchuk¹, Yury I. Abramov¹, Nina S. Eydemiller²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The aim. To determine the level of cathepsin S and to identify its possible relationships with clinical, functional and laboratory indicators in patients with severe bronchial asthma. **Methods.** 114 patients with severe bronchial asthma were examined. 96 women (84.2%) and 18 (15.8%) men were divided into 2 groups: allergic and non-allergic severe bronchial asthma. The external respiration function was assessed with whole-body plethysmography (“Erich Jaeger”, Germany). The plasma concentration of cytokines IL-4, IL-5, IL-13, periostin, cathepsin S, TGF- β was estimated with ELISA (“eBioscience”, USA). **Results.** Fixed obstruction is reported in 48% and 50% of cases of allergic and non-allergic severe asthma, respectively. Peripheral blood eosinophilia occurs in 41.5% of cases with allergic and in 25% of cases with non-allergic asthma. IL-5, IL-13, and cathepsin S levels were increased in both groups. An increase in IL-4 and TGF- β levels was revealed in non-allergic asthma. Periostin levels were increased in patients with allergic asthma as compared with the control and the second group. Positive correlation between cathepsin S and concentration of IL-4, IL-5 was established in both groups. We identified weak positive correlation between cathepsin S levels and clinical symptoms of the disease, such as frequency of SABA use and asphyxiation attacks, only in the allergic asthma group. A positive correlation between cathepsin S and TGF- β was established in both groups. **Conclusion.** A positive correlation between serum cathepsin S and TGF- β was established in both allergic and non-allergic severe bronchial asthma. The found moderate relationship may indirectly indicate the involvement of cathepsin S in airway remodeling processes regardless of the disease type.

Key words: severe asthma, phenotype, inflammation, cathepsin S.

Conflict of interests. The authors of the article confirmed the absence of any conflicts of interest which should be reported.

Ethical expertise. The patients gave their consent for the use their medical data without any personal data.

Funding. The authors declare no funding and sponsorship for this study.

For citation: Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Eydemiller N.S. Blood plasma cathepsin S in severe bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 678–686 (in Russian). DOI: 10.18093 / 0869-0189-2022-32-5-678-686

Больные тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) — особая группа пациентов, ведение которых требует индивидуализированного подхода и глубокого понимания патогенетических механизмов заболевания. Это обусловлено тем, что традиционная терапия, эффективная в большинстве случаев БА, не позволяет контролировать тяжелое течение заболевания. Даже при адекватной степени тяжести терапии, высокой приверженности пациентов назначенному лечению, правильной технике ингаляции и компенсации сопутствующей патологии отсутствие контроля над заболеванием является поводом для таргетной терапии [1]. В свою очередь, таргетная терапия отвечает требованиям персонализированной медицины, и для ее разработки необходимо выделение фенотипов и эндотипов БА, а также определение биомаркеров, играющих ключевую роль в той или иной клинической ситуации [2, 3].

Исследования последних 60 лет показали, что протеазы могут вносить существенный вклад в патофизиологию бронхолегочных заболеваний [4]. Катепсины представляют собой группу лизосомальных ферментов, функции которых реализуются как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространстве [5]. Поскольку цистеиновые катепсины, в частности катепсин S, активно вовлечены в формирование иммунного ответа, они представляют большой интерес для исследователей, занимающихся изучением аллергических и аутоиммунных заболеваний [6]. В реакциях адаптивного иммунитета катепсин S участвует в процессинге и презентации антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК) посредством участия в расщеплении инвариантной цепи, препятствующей образованию комплекса антигена с молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса [4]. Секретция катепсина S в межклеточное пространство ассоциирована с повышением уровня экспрессии этого лизосомального фермента [5]. Отличительной особенностью катепсина S является возможность сохранения его протеолитической активности при нейтральном pH, что потенцирует его значимость в развитии процессов ремоделирования [5]. Известно, что межклеточный матрикс содержит большое количество белковых соединений, разрушению которых способствует избыточная активность протеиназ, что в итоге и приводит к ремоделированию ткани [7]. В свою очередь, ремоделирование является главной причиной формирования фиксированной обструкции дыхательных путей (ФОДП) у пациентов с ТБА, что приводит к снижению показателей функции внешнего дыхания (ФВД), влияет на прогноз заболевания и ухудшает качество жизни [8].

Примечательно, что наличие однонуклеотидных полиморфизмов в гене катепсина S (*Ctss*) связано с по-

вышенным риском развития БА: так, в исследовании *C. Li et al.*, проведенном в китайской популяции, при наличии однонуклеотидных полиморфизмов в гене *Ctss* повышался риск развития аллергической БА с сенсибилизацией к акароидным клещам [9].

При изучении моделей эозинофильного воспаления и гиперреактивности дыхательных путей в опытах на животных регистрировалось повышение активности катепсина S [9]. Напротив, у мышей, нокаутных по *Ctss*, не развивалось выраженное аллергическое воспаление в дыхательных путях в ответ на сенсибилизацию овальбумином [10]. Интересно, что если применение профилактических доз ингибитора катепсина S препятствовало развитию воспаления при последующем контакте с аллергеном, то воздействие указанного ингибитора на развившееся аллерген-индуцированное воспаление не имело значимого эффекта [10]. Таким образом, снижение активности катепсина S приводит к снижению антигенной презентации и соответственно препятствует развитию иммунного ответа и аллергического воспаления, чем была доказана роль катепсина S в патогенезе атопической БА. Следует отметить, что у пациентов с БА снижается уровень катепсина S после недельного курса лечения метилпреднизолоном [4].

Патофизиологическая роль катепсинов не ограничивается их способностью к протеолизу и соответственно разрушению компонентов межклеточного матрикса, что в итоге способствует развитию фиброза в поврежденных тканях. Активность катепсинов подвергается строгой регуляции на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, следовательно, нарушение механизмов регуляции может приводить к развитию заболевания [4, 5]. Известно, что синтез катепсина S индуцируется такими провоспалительными цитокинами, как IL (интерлейкины)-1 β , -4 и -13, фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерферон (IFN)- γ ; обратный эффект имеет противовоспалительный цитокин IL-10 [4]. Катепсин S способен расщеплять не только коллаген и эластин, но и белки межклеточного взаимодействия, поэтому он может сам выступать регулятором активности хемокинов и мембранных рецепторов [11]. Известна также способность катепсина S регулировать передачу сигналов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который, в свою очередь, индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход, лежащий в основе ремоделирования [12, 13].

Представляется целесообразным предположить, что катепсин S может выступать одним из маркеров воспаления дыхательных путей 2-го типа (T2) и участвовать в их ремоделировании.

Целью настоящего исследования явилось выявление возможной связи уровня катепсина S с клинико-

функциональными и лабораторными показателями у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА).

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 114$: 96 (84,2 %) женщин, 18 (15,8 %) мужчин; медиана возраста — 55,5 [43; 62] года) с диагнозом ТБА. Все они включены в исследование через месяц после госпитализации по поводу обострения БА. Однако ни у одного пациента контроль над заболеванием не достигнут.

В соответствии с клинико-анамнестическими данными, а также критериями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA, 2020), пациенты были распределены по 2 группам:

- 1-я (94 (82,46 %) пациента) — больные аллергической ТБА;
- 2-я (20 (17,54 %) пациентов) — больные неаллергической ТБА.

Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 30$: 15 (50 %) женщин, 15 (50 %) мужчин).

У всех пациентов до выполнения первых процедур получено информированное согласие на проведение исследования.

Критерии включения в исследование:

- БА тяжелого течения;
- возраст 18–65 лет;
- приверженность базисной терапии;
- возможность правильного использования базисных препаратов;
- объем базисной терапии, соответствующий IV–V ступени GINA (2020).

Критерии исключения:

- БА легкой и средней степени тяжести;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- курение на момент исследования или в анамнезе;
- злокачественные новообразования в анамнезе;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- цереброваскулярные заболевания;
- острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения;
- заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации;
- беременность, кормление грудью.

Критерии аллергической БА:

- четко прослеживаемая связь симптомов с воздействием аллергена;
- положительные кожные пробы с аллергенами;
- отягощенная наследственность по атопии;
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит).

Критерии неаллергической БА:

- отрицательные результаты кожных проб с аллергенами и/или отрицательный результат теста на специфический иммуноглобулин (Ig) E;
- чаще встречающийся поздний дебют заболевания (у 65 % пациентов 2-й группы БА дебютировала после достижения 40 лет, в 1-й группе таких больных было в 2 раза меньше).

В день визита в клинику обследование пациентов включало в себя сбор анамнестических данных, заполнение опросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5), физикальный осмотр, забор крови натощак, измерение уровня оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе, спирометрию с использованием бронхолитического препарата.

Контроль над БА оценивался по критериям GINA (2019), согласно которым необходимо наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- плохой контроль над симптомами (частые приступы, ограничение физической активности, ночные пробуждения);
- частые (≥ 2 в год) обострения, требующие применения системных глюкокортикостероидов (сГКС), или 1 обострение, потребовавшее госпитализации.

Контроль над симптомами определялся при помощи опросника ACQ-5:

- $< 0,5$ — контролируемая БА;
- 0,75–1,5 балла — частично контролируемая БА;
- $\geq 1,5$ балла — отсутствие контроля над БА.

Кожные пробы проводились со стандартизированными аллергенами (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова) домашней пыли, клеща домашней пыли, шерсти кошки и собаки, микст-аллергенами пыльцы деревьев (береза, ольха, лещина), злаковых (тимофеевка, овсяница, ежа) и сорных трав (полынь, лебеда, амброзия). Выбор аллергенов для тестирования определялся на основании результатов аллергологического анамнеза и клинической картины заболевания, проба выполнялась на коже ладонной поверхности предплечья. В качестве положительного и отрицательного контроля использовались 0,01%-ный раствор гистамина и разводящий раствор соответственно. Проба считалась положительной при диаметре папулы ≥ 3 мм.

Исследование ФВД проводилось на аппарате общей плетизмографии (*Erich Jaeger*, Германия). Пациенту рекомендовалось воздержаться от курения и приема кофе в день обследования. Соблюдались следующие периоды отмены лекарственных средств: ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) и антихолинергические препараты следует отменить за 4–6 ч, β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА) — за 12 ч, пролонгированные холинолитики — за 24 ч до исследования. Измерения проводились в 9–10 ч утра, натощак, в удобной одежде, в положении сидя без наклона туловища вперед с использованием носового зажима. Пациенты были проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров.

Проба на обратимость бронхиальной обструкции выполнялась по стандартам проведения бронходилатационных тестов с 400 мкг сальбутамола, оценивалась через 15 мин и считалась положительной в случае увеличения ОФВ₁ более чем на 12 % и 200 мл.

Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) оценивалось при помощи портативной тест-системы *NO breath* (*Bedfont Scientific Limited*, Великобритания), где в качестве единицы измерения используется миллиардная доля концентрации (ppb). Ежедневно перед началом исследования в течение

60 секунд прибор автоматически осуществлял калибровку нуля.

Забор венозной крови в объеме 15 мл производился из кубитальной вены пациента в пробирки типа *Vacutainer* (BD, США) утром натощак после 12-часового голодания. Венозная кровь центрифугировалась, отделялась плазма. Образцы хранились в холодильнике при температуре $-18-20^{\circ}\text{C}$ не более 1 мес.

Выявление специфических IgE-антител проводилось методом *ImmunoCAP* (кЕд / л).

Исследование уровня про- и противовоспалительных цитокинов (IL-4, -5, -13, -10 и -17, TGF- β , периостин, общий IgE), а также катепсина S в плазме крови выполнялось при помощи иммуноферментного анализа на основе тест-системы *Platinum ELISA* (eBioscience, США).

Известно, что наиболее распространенным типом воспаления при БА является Т2-эндотип, а в качестве основной эффекторной клетки такового выступает эозинофил. Критериями Т2-воспаления являются количество эозинофилов в периферической крови $\geq 150/\text{мкл}$, FeNO ≥ 20 ppb, аллергическая БА, необходимость назначения ГКС для перорального применения, положительные кожные пробы с аллергенами, сопутствующие аллергические заболевания [1].

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программы *Statistica 10.0*. Определение различий между количественными признаками проводилось с помощью критерия Манна–Уитни с учетом отсутствия нормального распределения. Для определения различий по качественным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона. Выявление связей между признаками производилось с помощью корреляционного анализа по методу Спирмена: при значении коэффициента корреляции $r \geq 0,75$ связь между признаками оценивали как сильную, при коэффициенте $0,25 < r < 0,75$ — как зависимость средней

силы, при $r \leq 0,25$ — как слабую степень корреляции. Полученные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана и 1-й и 3-й квартили (*Me* [Q1; Q3]).

Результаты

Клиническая характеристика обследованных с ТБА представлена в табл. 1. В 1-й и 2-й группе преобладали женщины. Для пациентов с аллергической ТБА характерен более молодой, чем у больных неаллергической ТБА, возраст. Что касается сопутствующей патологии, то заболевания верхних дыхательных путей чаще отмечались при аллергической ТБА.

На протяжении 12 мес. до включения в исследование у всех пациентов течение ТБА было неконтролируемым: частые дневные и ночные симптомы, обострения и госпитализации. Значимых различий относительно выраженности клинических проявлений между 1-й и 2-й группами не получено (табл. 2). Неконтролируемое течение заболевания подтверждалось ACQ-5. Наиболее частой причиной обострения являлась вирусная инфекция: в 34,37 и 40,00 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно. Контакт с аллергеном провоцировал обострение у 32,3 % больных 1-й группы. Среди других причин обострения выделялся стресс: в 6,25 и 10,00 % случаев 1-й и 2-й группе соответственно. В обеих группах не выявлена причина обострения в $1/3$ случаев.

У всех испытуемых с ТБА объем терапии соответствовал V ступени GINA (2019). В качестве базисной терапии все пациенты получали высокие ($\geq 1\,000$ мкг в эквиваленте беклометазона дипропионата) дозы ингаляционных ГКС (иГКС) в сочетании с ДДБА. Тиотропия бромид дополнительно назначался в 15,6 и 35,0 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно. Во 2-й группе 1 пациент получал генно-инженер-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

Table 1
Clinical characteristics of patients with severe asthma

Показатель	1-я группа (n = 94)	2-я группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 30)
Пол, n (%):			
• мужской	16 (17)*	2 (10)*	15 (50)
• женский	78 (83)	18 (90)	15 (50)
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	54,0 [43,0; 60,0]*	61,0 [45,5; 67,0]* **	54 [52; 60]
Давность заболевания, годы, Me [Q1; Q3]	16,0 [7,0; 24,0]	8,5 [3,0; 18,5]	—
Сопутствующая патология, n (%):			
• аллергический ринит	61 (63,54)*	—	—
• риносинусит	31 (2,29)*	4 (20)	—
• гипертоническая болезнь	46 (47,92)	12 (60)	—
• ИБС	17 (17,71)	2 (10)	—
• ХСН	19 (20,21)	6 (30)	—

Примечание: ТБА — тяжелая бронхиальная астма; Me — медиана; [Q1; Q3] — интерквартильный размах; ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; различия между группами по количественным признакам рассчитаны * — (с использованием критерия Манна–Уитни); ** — по качественным признакам (критерий χ^2) ($p < 0,05$).

Note: *, differences between the groups in terms of quantitative characteristics were calculated using the Mann – Whitney test, **, in terms of qualitative characteristics, — using the χ^2 test ($p < 0,05$).

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, Ме [Q1; Q3]

Table 2
Clinical and functional characteristics of patients with severe asthma, Me [Q1; Q3]

Показатель	1-я группа (n = 94)	2-я группа ТБА (n = 20)
Число дневных приступов удушья	4,0 [3,0; 6,0]	5,5 [3,5; 6,0]
Число ночных приступов удушья	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]
Потребность в КДБА	6,0 [4,0; 8,0]	7,0 [4,5; 8,0]
Количество обострений за 12 мес.	2,0 [1,0; 3,0]	1,5 [1,0; 3,0]
Количество госпитализаций за 12 мес.	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]
АСQ-5, средний балл	3,6 [3,0; 4,6]	3,8 [3,8; 4,0]
ОФВ ₁ , % _{доп.}	68,5 [54,0; 83,0]*	64,5 [46,0; 75,4]*
ФЖЕЛ, % _{доп.}	92,0 [79,3; 103,0]	81,6 [66,0; 94,2]
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ до бронхолитической пробы, %	65,5 [57,4; 72,4]	64,1 [55,2; 72,9]
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после бронхолитической пробы, %	70,0 [63,5; 76,0]	69,9 [61,65; 78,7]
Маркеры Т2-воспаления:		
• эозинофилы крови > 150 клеток / мкл	39 (41,5)	5 (25)
• общий IgE, МЕ / мл	218,0 [94,0; 650,0]*	100,0 [26,0; 126,0]*
Число пациентов, л	39	11
FeNO в выдыхаемом воздухе, ppb	14,0 [5,0; 21,0]*	5,0 [2,0; 14,0]*

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни, по качественным признакам – критерия χ^2 ($p < 0,05$).

Note: *, differences between the groups in terms of quantitative characteristics were calculated using the Mann – Whitney test, in terms of qualitative characteristics, – using the χ^2 test ($p < 0,05$).

ные биологические препараты. Регулярно получали сГКС 6 (7 %) пациентов 1-й группы и 1 (5 %) пациент 2-й группы.

Снижение показателей ФВД характерно для пациентов с ТБА. Фиксированная обструкция дыхательных путей (ФОДП), определяемая как отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 70 %, определялась после адекватной бронходилатации (400 мкг салбутамола), при отсутствии или исключении диагноза ХОБЛ [8]. Выяснилось, что распространенность ФОДП составила 48 и 50 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно.

Эозинофилия периферической крови, определяемая как количество эозинофилов ≥ 150 клеток / мкл, регистрировалась в 41,5 и 25 % случаев в 1-й и 2-й группе соответственно. Значимые различия

между группами были получены и для других маркеров Т2-воспаления: так, по сравнению с пациентами 2-й группы, у больных 1-й группы отмечались более высокие показатели FeNO в выдыхаемом воздухе и более высокие значения общего IgE и периостина в периферической крови.

В целом получены невысокие значения FeNO в обеих группах пациентов с ТБА, что, возможно, связано с регулярной базисной противовоспалительной терапией. Так, Т2-эндотип воспаления в 1-й группе имели все пациенты, а во 2-й группе – 6 (30 %) больных.

При аллергической и неаллергической ТБА наблюдалось повышение содержания IL-5, -13 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Кроме того, при неаллергической ТБА выявлено по-

Таблица 3
Уровень про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови у больных тяжелой бронхиальной астмой, Ме [Q1; Q3]

Table 3
Plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with severe asthma, Me [Q1; Q3]

	1-я группа (n = 68)	2-я группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 30)	Значимость различий
IL-4, пг / мл	18,4 [15,8; 34,4]	42,5 [20,5; 61,3]	17,2 [13,3; 20,2]	$p_{1-2} = 0,009$
				$p_{1-3} = 0,219$
				$p_{2-3} = 0,007$
IL-5, пг / мл	3,2 [1,9; 13,9]	13,38 [7,47; 14,6]	2,7 [1,9; 3,8]	$p_{1-2} = 0,042$
				$p_{1-3} = 0,030$
				$p_{2-3} = 0,000$

Начало. Продолжение табл. 3 см. на стр. 683

Окончание табл. 3. Начало см. на стр. 682

IL-13, пг / мл	12,9 [8,7; 51,55]	52,8 [12,7; 89,7]	10,0 [8,0; 13,0]	$p_{1-2} = 0,030$ $p_{1-3} = 0,033$ $p_{2-3} = 0,000$
Катепсин S, нг / мл	6,2 [2,1; 14,56]	14,5 [8,67; 19,0]	2,8 [2,1; 4,4]	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} = 0,025$ $p_{2-3} = 0,000$
Периостин, нг / мл	2149,0 [1202,5; 4271,0]	1226,25 [764,75; 2519,75]	1729,2 [632,7; 2308,5]	$p_{1-2} = 0,035$ $p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-3} = 0,945$
TGF- β , пг / мл	51,37 [17,0; 681,3]	544,5 [43,4; 1945,5]	63,9 [33,7; 100,3]	$p_{1-2} = 0,045$ $p_{1-3} = 0,841$ $p_{2-3} = 0,018$
IL-10, пг / мл	3,6 [2,3; 6,2]	3,8 [3,3; 5,8]	5,0 [3,6; 7,6]	$p_{1-2} = 0,645$ $p_{1-3} = 0,228$ $p_{2-3} = 0,307$
IL-17, пг / мл	16,2 [0,14; 20,8]	0,12 [0,1; 0,24]	17,6 [15,6; 19,2]	$p_{1-2} = 0,020$ $p_{1-3} = 0,424$ $p_{2-3} = 0,000$

Примечание: IL — интерлейкин; TGF — трансформирующий фактор роста; различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Note: differences between the groups in terms of quantitative characteristics were calculated using the Mann – Whitney test ($p < 0.05$).

вышение уровня IL-4 и TGF- β (см. табл. 3). При аллергической ТБА содержание периостина в плазме крови оказалось повышенным в сравнении с контрольной и 2-й группой. Повышение уровня IL-17 не зарегистрировано в обеих группах пациентов с ТБА.

У всех больных ТБА регистрировалось повышение уровня катепсина S в плазме крови относительно контрольной группы, причем во 2-й группе таковое было более значимым ($p = 0,036$). В случае аллергической ТБА это может быть связано с усиленной антигенной презентацией, что в последующем приводит к активации Th2-иммунного ответа. Изучено изменение уровня катепсина S в зависимости от наличия или отсутствия ФОДП. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных БА с ФОДП ($n = 31$) регистрировались более высокие уровни катепсина S (11,65 [6,63; 19,0]) с одновременным повышением содержания TGF- β (387,3 [32,1; 1707,0]) по сравнению с пациентами без ФОДП ($n = 42$), у которых содержание катепсина S составило 4,4 [1,7; 10,8], а TGF- β — 44,2 [23,02; 253,6] при $p = 0,0023$ и $p = 0,038$ соответственно.

Установлены значимые корреляционные взаимосвязи между содержанием катепсина S и концентрацией IL-4 и -5 в плазме крови при аллергической и неаллергической ТБА. Это может свидетельствовать об участии катепсина S в формировании T2-воспаления. Только в 1-й группе определена слабая корреляция между уровнем катепсина S в плазме крови и клиническими симптомами заболевания, такими как частота использования КДБА и приступы удушья (табл. 4).

В 1-й и 2-й группе установлена значимая корреляционная связь между уровнем катепсина S и TGF- β .

Таблица 4
Корреляционная связь между уровнем катепсина S в плазме крови и клинико-функциональными показателями у больных тяжелой бронхиальной астмой

Table 4
Correlations between plasma cathepsin S levels and clinical and functional characteristics in patients with severe asthma

1-я группа (n = 68)		Коэффициент корреляции
Катепсин S, нг / мл	TGF- β , пг / мл	0,62
	IL-10, пг / мл	-0,29
	IL-17, пг / мл	-0,56
	IL-4, пг / мл	0,38
	IL-5, пг / мл	0,60
	IL-13, пг / мл	0,63
	Потребность в КДБА	0,23
	Число дневных приступов	0,24
	Количество обострений за 12 мес.	0,26
2-я группа (n = 15)		Коэффициент корреляции
Катепсин S, нг / мл	TGF- β , пг / мл	0,49
	IL-4, пг / мл	0,58
	IL-5, пг / мл	0,82
	IL-17, пг / мл	-0,55

Примечание: TGF — трансформирующий фактор роста; IL — интерлейкин; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты; выявление взаимосвязей между признаками производилось с помощью корреляционного анализа по методу Спирмена ($p < 0,05$).

Note: relationships between the characteristics were identified using correlation analysis according to the Spearman method ($p < 0.05$).

Как профибротический фактор, TGF- β усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и активацию фибробластов, что приводит к структурным изменениям дыхательных путей [12]. Обнаруженная корреляция средней силы может косвенно свидетельствовать об участии катепсина S в процессах ремоделирования дыхательных путей независимо от формы заболевания.

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано значимое повышение уровня катепсина S в плазме крови у больных как аллергической, так и неаллергической ТБА. Установлена значимая корреляционная связь между катепсином S и содержанием цитокинов T2-профиля у всех обследованных пациентов, что подтверждает участие катепсина S в развитии T2-воспаления при тяжелом течении заболевания. Корреляционная связь между содержанием катепсина S и клиническими проявлениями БА оказалась слабой. Не получены данные о взаимосвязи катепсина S с показателями ФВД. Вместе с тем зарегистрирована значимая корреляционная связь между уровнем катепсина S и TGF- β в плазме крови независимо от фенотипа БА. Данная корреляция, по-нашему мнению, может косвенно свидетельствовать о том, что катепсин S вносит вклад в развитие ремоделирования посредством регуляции активности TGF- β и таким образом усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и разрастание соединительной ткани в дыхательных путях.

Как упоминалось ранее, секреция катепсина S во внеклеточное пространство ассоциирована с повышением уровня его экспрессии [8]. В случае аллергической ТБА это, вероятно, связано с повышением антигенной презентации АПК [5, 7]. Реализация эффектов катепсина S на самых ранних этапах развивающегося аллергического воспаления объясняет эффективность использования ингибитора данного лизосомального фермента в профилактических целях, что было показано при изучении моделей в опытах на животных [13]. В проведенном исследовании не обнаружено значимой корреляционной связи между уровнем катепсина S в плазме крови и такими маркерами T2-воспаления, как эозинофилия крови, общий IgE, периостин и FeNO в выдыхаемом воздухе. Вероятно, это связано с тем, что главными источниками катепсина S в дыхательных путях являются АПК, а также гладкомышечные и эпителиальные клетки [5]. Однако наличие взаимосвязей между ключевыми цитокинами T2-ответа (IL-4, -5, -13) и уровнем катепсина S, позволяет предполагать, что последний может быть биомаркером T2-воспаления при ТБА.

Повышение уровня катепсина S у пациентов с неаллергической ТБА, вероятно, связано с особенностями его регуляции: увеличение экспрессии индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-4 и -13 [5], что подтверждается установленной значимой корреляционной связью. Наличие статистически значимой корреляции между уровнем катепсина S и TGF- β в плазме крови при обеих рассматриваемых формах ТБА позволяет

предположить наличие универсального механизма развития ремоделирования.

Поиск биомаркеров, имеющих доказанную роль в развитии процессов ремоделирования, представляет большой интерес для научного сообщества. В частности, в исследованиях показана способность IgE усиливать пролиферацию гладкомышечных клеток [14], а также влияние периостина на синтез коллагена I типа фибробластами легких [15]. Профибротические эффекты TGF- β реализуются посредством активации TGF- β / SMAD сигнального каскада [13]. SMAD — это протеины, необходимые для передачи сигналов TGF- β непосредственно в ядро клетки. Способность катепсина S влиять на активность TGF- β была показана на модели фиброза почек в опытах на животных: так, при дефиците катепсина S и K определялось снижение количества SMAD2/3 и, соответственно, блокирование эффектов TGF- β [12].

Существует мнение, что ремоделирование дыхательных путей может развиваться не только вследствие хронического воспаления. Возможное продуцирование катепсина S гладкомышечными и эпителиальными клетками позволяет предполагать роль катепсина S в развитии ремоделирования при малогранулоцитарном воспалении, когда отсутствует значимое повышение уровня воспалительных клеток. Известно, что у 21,7 % пациентов с малогранулоцитарным типом воспаления дыхательных путей отмечалось тяжелое течение заболевания, рефрактерное к проводимой противовоспалительной терапии [16]. Возможность разрастания гладкомышечных клеток и утолщения базальной мембраны в отсутствие выраженного гранулоцитарного воспаления продемонстрирована в работе J.G.Elliot et al. [17].

Заключение

Полученные данные позволяют использовать катепсин S в качестве биомаркера T2-воспаления у больных аллергической ТБА.

В обеих исследуемых группах установлена корреляционная связь средней силы между уровнем катепсина S и TGF- β в сыворотке крови. Данная корреляция может косвенно свидетельствовать об участии катепсина S в процессах ремоделирования дыхательных путей независимо от формы заболевания. Кроме того, получены данные об увеличении содержания катепсина S и TGF- β у больных БА с ФОДП.

Необходимы дальнейшие исследования уровня катепсина S в плазме крови в качестве диагностического и прогностического маркера ремоделирования дыхательных путей у больных ТБА.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Available at: www.ginasthma.org
2. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.

3. Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; (2): 2–11. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/magazines/articles/pulmo/pp_2_2014_02.pdf
4. Zavasnik-Bergant T., Turk B. Cysteine cathepsins in immune response. *Tissue Antigens*. 2006; 67 (5): 349–355. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00585.x.
5. Brown R., Nath S., Lora A. et al. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/S12931-020-01381-5.
6. Yadati T., Houben T., Bitorina A., Shiri-Sverdlov R. The ins and outs of Cathepsins: physiological function and role in disease management. *Cells*. 2020; 9 (7): 1679. DOI: 10.3390/cells9071679.
7. Patel S., Homaei A., El-Seedi H.R., Akhtar N. Cathepsins: proteases that are vital for survival but can also be fatal. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 105: 526–532. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.148.
8. Bennett G.H., Carpenter L., Hao W. et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 120 (2): 164–168. e1. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.004.
9. Li C., Chen Q., Jiang Y., Liu Z. Single nucleotide polymorphisms of cathepsin S and the risks of asthma attack induced by acaroid mites. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 1178–1187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358566>
10. Deschamps K., Cromlish W., Weicker S. et al. Genetic and pharmacological evaluation of cathepsin s in a mouse model of asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (1): 81–87. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0392OC.
11. Zhang X., Zhou Y., Yu X. et al. Differential roles of cysteinyl cathepsins in TGF- β signaling and tissue fibrosis. *iScience*. 2019; 19: 607–622. DOI: 10.1016/j.isci.2019.08.014.
12. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- β signaling in lung health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): 2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.
13. Sobotic B., Vizovisek M., Vidmar R. et al. Proteomic identification of cysteine Cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells. *Mol. Cell. Proteomics*. 2015; 14 (8): 2213–2228. DOI: 10.1074/mcp.M114.044628.
14. Roth M., Zhong J., Zumkeller C. et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56015. DOI: 10.1371/journal.pone.0056015.
15. Tliba O., Panettieri R.A. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (4): 1287–1294. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.
16. Elliot J.G., Noble P.B., Mauad T. et al. Inflammation-dependent and independent airway remodelling in asthma. *Respirology*. 2018; 23 (12): 1138–1145. DOI: 10.1111/resp.13360.
17. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; (5): 47–52. Доступно на: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf
2. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudnikov K.V. et al. [Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 (in Russian).
3. Nenasheva N.M. [Bronchial asthma phenotypes and choice of therapy]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 2: 2–11. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/magazines/articles/pulmo/pp_2_2014_02.pdf (in Russian).
4. Zavasnik-Bergant T., Turk B. Cysteine cathepsins in immune response. *Tissue Antigens*. 2006; 67 (5): 349–355. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00585.x.
5. Brown R., Nath S., Lora A. et al. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/S12931-020-01381-5.
6. Yadati T., Houben T., Bitorina A., Shiri-Sverdlov R. The ins and outs of Cathepsins: physiological function and role in disease management. *Cells*. 2020; 9 (7): 1679. DOI: 10.3390/cells9071679.
7. Patel S., Homaei A., El-Seedi H.R., Akhtar N. Cathepsins: proteases that are vital for survival but can also be fatal. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 105: 526–532. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.148.
8. Bennett G.H., Carpenter L., Hao W. et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 120 (2): 164–168. e1. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.004.
9. Li C., Chen Q., Jiang Y., Liu Z. Single nucleotide polymorphisms of cathepsin S and the risks of asthma attack induced by acaroid mites. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 1178–1187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358566>
10. Deschamps K., Cromlish W., Weicker S. et al. Genetic and pharmacological evaluation of cathepsin s in a mouse model of asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (1): 81–87. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0392OC.
11. Zhang X., Zhou Y., Yu X. et al. Differential roles of cysteinyl cathepsins in TGF- β signaling and tissue fibrosis. *iScience*. 2019; 19: 607–622. DOI: 10.1016/j.isci.2019.08.014.
12. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- β signaling in lung health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): 2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.
13. Sobotic B., Vizovisek M., Vidmar R. et al. Proteomic identification of cysteine Cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells. *Mol. Cell. Proteomics*. 2015; 14 (8): 2213–2228. DOI: 10.1074/mcp.M114.044628.
14. Roth M., Zhong J., Zumkeller C. et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56015. DOI: 10.1371/journal.pone.0056015.
15. Tliba O., Panettieri R.A. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (4): 1287–1294. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.
16. Elliot J.G., Noble P.B., Mauad T. et al. Inflammation-dependent and independent airway remodelling in asthma. *Respirology*. 2018; 23 (12): 1138–1145. DOI: 10.1111/resp.13360.
17. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V. et al. [Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2014; (5): 47–52. Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf / (in Russian).

Поступила 26.01.22
Принята к печати: 20.06.22

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Available at: www.ginasthma.org

Received: January 26, 2022
Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Крапошина Ангелина Юрьевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid/0000-0001-6896-877X>)

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky”, pulmonologist, Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid/0000-0001-6896-877X>)

Собко Елена Альбертовна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-9377-5213>)
Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky", Head of the Department of Allergology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-9377-5213>)

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky", Head of the Lung and Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Кацер Анна Борисовна — научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: lesmotsfors@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-6649-8900>)

Anna B. Katser, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky"; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: lesmotsfors@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-6649-8900>)

cation "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky"; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: lesmotsfors@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-6649-8900>)

Казмерчук Ольга Витальевна — научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: olguna24@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-7999-4113>)
Olga V. Kazmerchuk, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky"; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: olguna24@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-7999-4113>)

Абрамов Юрий Игоревич — научный сотрудник кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: yuriyab1997@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-9937-1025>)

Yury I. Abramov, Research Associate, Department of Hospital Therapy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky"; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: yuriyab1997@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-9937-1025>)

Эйдемиллер Нина Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-16-19; e-mail: ninaejdemiller2095@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-7569-3863>)

Nina S. Eydemiller, clinical laboratory diagnostician, Clinical Diagnostic Laboratory, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; tel.: (391) 220-16-19; e-mail: ninaejdemiller2095@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-7569-3863>)

Участие авторов

Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Эйдемиллер Н.С. — сбор и обработка материала

Крапошина А.Ю., Кацер А.Б. — написание текста

Демко И.В., Собко Е.А. — редактирование

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

Authors Contribution

Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Eidemiller N.S. — collection and processing of the material

Kraposhina A.Yu., Katser A.B. — writing the text

Demko I.V., Sobko E.A. — editing

All authors made significant contributions to the search and analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Будесонид как средство интраоперационной защиты легких при коронарном шунтировании у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: пилотное исследование

Е.А.Сергеев, Б.И.Гельцер, В.Н.Котельников , Т.А.Бродская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 690920, Россия, Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10

Резюме

Интраоперационная защита легких при операциях с искусственным кровообращением (ИК) является актуальной задачей клинической медицины. **Целью** исследования явилась оценка эффективности интраоперационного введения будесонида через небулайзер для коррекции волемического статуса легких и транспорта кислорода (ТК) у больных с коморбидностью ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при коронарном шунтировании (КШ) с ИК. **Материалы и методы.** Обследовано 40 больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ, поступивших на плановое КШ с ИК. В 1-ю группу вошли 20 больных, которым в процессе ИК проводилась малообъемная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с ингаляцией будесонида, во 2-ю — 20 больных, которым ИК выполнялось с отключением ИВЛ. Показатели легочной волеми регистрировали методом транспульмональной термодилуции на трех этапах: до начала ИК, после его завершения и через сутки после КШ. **Результаты.** Установлено, что после отхода от ИК у лиц 1-й группы индекс внесосудистой воды в легких (ВСВЛ) снижался на 23 %, а у больных 2-й группы он увеличивался на 24 %. Через сутки после КШ эти различия сохранялись. После завершения ИК и через сутки после него у больных, получавших будесонид, индекс проницаемости легочных сосудов достоверно снижался, а у лиц из 2-й группы он возрастал с максимальным подъемом на 2-м этапе исследования. Показатели индекса доставки и коэффициента утилизации кислорода в динамике наблюдения у всех больных находились в референсном диапазоне, а индекс его потребления не достигал нижней границы физиологической нормы. В этой когорте больных на 2-м и 3-м этапах исследования фиксировался максимальный уровень фракции легочного шунта крови (16 и 12 % соответственно) и значительное снижение индекса оксигенации (240–290 у. е.). Продолжительность послеоперационной ИВЛ во второй группе была достоверно больше, а длительность госпитального лечения в группах сравнения существенно не различалась. **Заключение.** Протективные эффекты сочетания аэрозольной терапии будесонидом и малообъемной ИВЛ проявлялись снижением проницаемости легочных капилляров, объема ВСВЛ, улучшением оксигенирующей функции легких, сокращением числа респираторных осложнений и длительности ИВЛ в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, коронарное шунтирование, будесонид, защита легких.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Протоколы исследования были одобрены локальным этическим комитетом Школы медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования.

Финансирование. Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-29-01077.

Для цитирования: Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Бродская Т.А. Будесонид как средство интраоперационной защиты легких при коронарном шунтировании у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 687–695. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-687-695

Budesonid as a means of intraoperative lung protection during coronary bypassing in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: a pilot study

Evgeniy A. Sergeev, Boris I. Gel'tser, Vladimir N. Kotel'nikov , Tat'yana A. Brodskaya

Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: pos. Ayaks 10, o. Russkiy, 690920, Vladivostok, Russia

Abstract

Lung protection during surgeries with artificial circulation (AC) is a vital task in clinical medicine. **The aim.** Evaluation of the effectiveness of intraoperative administration of nebulized budesonide for correcting the volume status of the lungs and oxygen transport in patients with concomitant coronary heart disease (CHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during coronary artery bypass grafting (CABG)

with artificial circulation (AC). **Methods.** The pilot clinical study included 40 patients with concomitant CHD and COPD who were admitted for scheduled CABG with AC. The first groups consisted of 20 patients who underwent low-volume artificial lung ventilation (AVL) with inhalation of nebulized budesonide in the process of AC; the second group consisted of 20 patients who underwent AC according to a routine technique with AVL off. Lung volumetric status parameters were recorded by transpulmonary thermodilution using the Pulsion PiCCO in three stages: before the onset of AC, after its completion and one day after AC. **Results.** It was established that after withdrawal from AC, indices of extravascular water in the lungs (IEWL) decreased by 23% in the first group and increased by 24% in the second group. After the completion of AC and a day after it, IEWL significantly decreased in patients receiving budesonide and increased with a maximum rise at the second stage of the study in the second group. The index of oxygen delivery and utilization over time was within the reference range in all patients. The index of oxygen consumption did not reach the physiologically normal lower limit. The maximum level of pulmonary bypass blood fraction (16 and 12%, respectively) and a significant decrease in oxygenation index (240 – 290 c. u.) were recorded in this cohort of patients at the 2nd and 3rd stages of the study. The duration of postoperative ventilation was significantly longer in the second group, while the duration of in-hospital treatment did not differ significantly before the groups. **Conclusion.** The protective effects of the combination of aerosol therapy with budesonide and low-volume AVL were manifested by a decrease in the permeability of the pulmonary capillaries, the volume of IEWL, an improvement in the oxygenating function of the lungs, a decrease in the number of respiratory complications and the postoperative duration of AVL.

Key words: comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery bypass grafting, budesonide, lung protection.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethical expertise. The study protocols were approved by the local ethics committee of School of Medicine of the Far Eastern Federal University under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, and were in line with the Declaration of Helsinki of the World Association «Ethical principles for conducting scientific medical research involving humans.» Informed consent for the study was obtained from each patient.

Funding. This work was supported in part by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No.19-29-01077.

For citation: Sergeev E.A., Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Brodskaya T.A. Budesonid as a means of intraoperative lung protection during coronary bypassing in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: a pilot study. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 687–695 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-687-695

Коморбидность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) относится к наиболее частым вариантам неслучайного сочетания болезней. Среди больных старших возрастных групп сочетание ХОБЛ и ИБС достигает 62 %, а уровень смертности в этой когорте превышает 50 % [1]. Коронарное шунтирование (КШ) относится к ведущим технологиям реваскуляризации миокарда, позволяющим увеличить продолжительность и качество жизни больных. В ряде работ показано, что коморбидность ХОБЛ и ИБС является прогностически неблагоприятным фактором, ограничивающим результативность КШ на различных горизонтах наблюдения [2]. К одной из причин респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде КШ относят острые повреждения легких (ОПЛ), ассоциированные с искусственным кровообращением (ИК), вероятность развития которых у больных ХОБЛ существенно выше, чем среди лиц без легочной патологии [3]. Патфизиологические эффекты ИК связаны с системным воспалительным ответом клеток крови на контакт с контуром экстракорпорального кровообращения, что приводит к повреждению эндотелия легочных сосудов и альвеолярной ткани [4]. Установлено, что при сочетании ХОБЛ и ИБС сразу после завершения ИК и через 1 сутки после операции проницаемость легочных капилляров и объем внесосудистой жидкости в легких были значимо выше, чем у больных ИБС с другими вариантами коморбидности [5]. В настоящее время общепринятым подходом при выполнении КШ в условиях ИК является отключение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), поскольку их механическое движение затрудняет работу кардиохирургов. Отсутствие вентиляции легких относят к ключевым факторам их микроателектазирования и нарушения биомеханических свойств в послеоперационном периоде. Кроме того, ишемия легких

после прекращения их кровоснабжения через легочную артерию в период ИК является дополнительным триггером респираторной дисфункции. Реперфузия ишемизированных легких запускает патофизиологические процессы, проявляющиеся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы легких, микротромбообразованием, снижением функциональной активности сурфактанта [3]. Выраженность ОПЛ после КШ с ИК может варьировать от субклинических проявлений до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который встречается у 2 % больных [5]. Таким образом, патогенез ОПЛ при ИК обусловлен комбинацией воспалительных, ишемических и реперфузионных факторов, реализация которых при сочетании ИБС и ХОБЛ ассоциируется с более высоким риском респираторных осложнений и необходимостью совершенствования технологий их профилактики. Ранее было показано, что применение перед ИК метилпреднизолона ограничивало интенсивность системной воспалительной реакции (СВР), но не влияло на уровень легочного шунта и биомеханические параметры легких [4]. Использование ИВЛ малыми дыхательными объемами (ДО) при проведении ИК улучшало оксигенирующую функцию легких в раннем послеоперационном периоде [6]. Вместе с тем работ, в которых представлены данные об интраоперационном применении ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) для профилактики ОПЛ, индуцированных факторами кардиохирургического стресса, не обнаружено, что побудило авторов к более детальному исследованию этой проблемы.

Целью исследования явилась оценка эффективности интраоперационного введения будесонида через небулайзер для коррекции волемического статуса легких и транспорта кислорода у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ при КШ с ИК.

Материалы и методы

В пилотное клиническое исследование включены 40 больных ИБС (34 мужчины и 6 женщин) с медиканой (*Me*) возраста 66 лет (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 58–76), в 2020–2021 гг. поступивших в Медицинский центр Дальневосточного федерального университета (ДВФУ) для планового КШ. Протоколы исследования одобрены локальным этическим комитетом Школы медицины ДВФУ и соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования. У всех больных на догоспитальном этапе выявлена ХОБЛ II–III стадий стабильного течения. Методом случайной выборки пациенты распределены на две группы:

- 1-я ($n = 20$) — пациенты, у которых в процессе ИК проводилась ИВЛ с ДО 6–8 мл / кг (пиковое давление на вдохе — ≤ 15 мбар; положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) — 3–5 мбар; соотношение вдоха и выдоха — 1 : 1; частота дыхания — 5–8 в минуту) в сочетании с аэрозольной терапией будесонидом в дозировке 1 000 мкг. Для введения препарата использовался мембранный небулайзер (*Aeroneb Pro*, *Aerogen*, Ирландия), встроенный в контур наркозно-дыхательного аппарата (*Dräger Primus*, Германия) через Y-образный переходник. Ингаляция препарата начиналась за 5–7 мин до ИК и продолжалась до снятия зажима с аорты (*Me* — 63,8 мин);
- 2-я ($n = 20$) — пациенты, у которых КШ проводилось по рутинной методике с отключением ИВЛ. Больные ХОБЛ до КШ получали стандартную бронхолитическую терапию β_2 -агонистами длительного действия, антихолинергическими препаратами или их фиксированными комбинациями, согласно рекомендациям Российского респираторного общества [7]. Всем больным до КШ проводилось спирометрическое исследование на аппарате *Spirolab-III* (Италия).

У больных обеих групп диагностированы хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III функциональных классов по классификации NYHA и контролируемая артериальная гипертензия III стадии. Основные показатели дооперационного клинико-функционального статуса больных представлены в табл. 1.

Волемический статус легких исследовали методом транспульмональной термодилуции с использованием модуля *Pulsion PiCCO Plus* (Германия) после катетеризации плечевой артерии на трех этапах: непосредственно после интубации трахеи и начала ИВЛ (1-й этап); после завершения ИК и инактивации гепарина (2-й этап); через 24 ч после оперативного вмешательства (3-й этап). Регистрировали внесосудистую воду легких (ВСВЛ) и ее индекс (ИВСВЛ), а также легочный объем крови (ЛОК), рассчитываемый как ГКДО — ВСВЛ, где ГКДО — глобальный конечный диастолический объем. Индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС) определяли по отношению ВСВЛ / ЛОК [8]. Для вычисления параметров транспорта кислорода определяли газовый состав артериальной и смешанной венозной крови на газоана-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика больных до коронарного шунтирования; *Me* (95%-ный ДИ)

Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients before bypass surgery; *Me* (95% CI)

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
	<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 20	
Возраст, годы	67,6 (59,6–76,2)	65,4 (58,0–74,3)	0,27
Мужчины, <i>n</i> (%)	18 (90)	16 (80)	0,08
Индекс курения, пачко-лет	38,7 (26,5–50,7)	39,8 (27,0–48,8)	0,074
ИМТ, кг / м ²	28,6 (23,50–30,24)	27,5 (25,5–29,4)	0,062
АГ, <i>n</i> (%)	18 (90)	20 (100)	0,07
ФП, <i>n</i> (%)	2 (10)	2 (10)	0,74
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	5 (25)	2 (10)	0,026
ОФВ ₁ , % _{дож.}	65,4 (60,7–68,1)	67 (61,4–69,6)	0,08
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	64 (59–73)	68 (61–76)	0,072
СД 2-го типа, <i>n</i> (%)	7 (35)	3 (15)	0,017
ФВ ЛЖ, %	47,8 (40,2–60,4)	55,7 (48,0–63,4)	0,028
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт. ст.	36,5 (29,8–38,2)	38,3 (33,8–42,8)	0,24
СКФ, мл / мин / 1,73 м ²	68,7 (60,4–81,4)	70,2 (66,7–85,6)	0,054
ИК, мин	86,7 (77,5–94,8)	85,5 (71,7–99,3)	0,15
Пережатие аорты, мин	63,8 (66–69)	67,7 (65–74)	0,34

Примечание: *Me* — медиана; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; ИМ — инфаркт миокарда; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СД — сахарный диабет; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЭхоКГ — эхокардиография; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИК — искусственное кровообращение.

лизаторе (*Radiometer ABL-800*, Дания). Фиксировали следующие показатели:

- PaO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови;
- PaCO_2 — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови;
- SvO_2 — сатурацию смешанной венозной крови, взятой из правого предсердия;
- ctvO_2 — концентрацию кислорода в смешанной венозной крови;
- ctaO_2 — концентрацию кислорода в артериальной крови;
- индекс доставки кислорода DO_2I (сердечный индекс (СИ) $\times \text{ctaO}_2$);
- VO_2I (индекс потребления кислорода) (СИ $\times (\text{ctaO}_2 - \text{ctvO}_2)$).

Коэффициент утилизации кислорода (O_2ER) рассчитывался следующим образом:

$$\text{VO}_2 / \text{DO}_2 \times 100 \%,$$

где VO_2 — потребление, а DO_2 — доставка кислорода.

Легочный шунт крови (Qs / Qt) определяли по формуле:

$$\text{Qs} / \text{Qt} = (\text{CcO}_2 - \text{ctaO}_2) / (\text{CcO}_2 - \text{ctvO}_2),$$

где CcO_2 — концентрация кислорода в альвеолярной крови.

В свою очередь, для расчета CcO_2 использовалась следующая формула:

$$\text{CcO}_2 = [(\text{ctaO}_2) \times (1,33) \times (\text{SaO}_2)] + [(\text{PaO}_2) \times (0,00314)],$$

где SaO_2 — сатурация кислородом крови; 1,33 — коэффициент Гюфнера; 0,00314 — показатель свободного растворенного кислорода в плазме крови.

Индекс оксигенации (ИО) рассчитывался как отношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, где FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения *Statistica 10* (*StatSoft, Inc.*, США) и *Excel (Microsoft Office, 2018)* в среде операционной системы *Windows 10*. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных и категориальных признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Анализ данных выполнялся с помощью описательной статистики — *Me* и 95%-ного ДИ. Межгрупповой сравнительный анализ проводился с помощью *U*-критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты

При сопоставлении показателей клинико-функционального статуса больных до КШ выявлена более

заметная, по сравнению с показателями больных 2-й группы, распространенность среди лиц 1-й группы сахарного диабета и инфаркта миокарда в анамнезе, а также достоверно меньшее значение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (см. табл. 1). Анализ индикаторов волемического статуса легких показал, что уровень ВСВЛ на 1-м этапе измерения у обследованных 1-й группы был значимо выше, чем у пациентов, которым КШ проводилось по рутинной методике. Такой результат можно объяснить более выраженным ограничением сократительной функции ЛЖ у этой когорты больных (табл. 2). При этом ИВСВЛ в группах сравнения не имел статистически значимых различий. Ранее было показано, что клиническая интерпретация абсолютных значений ВСВЛ менее информативна, чем таковая ИВСВЛ, а данный индекс является более чувствительным маркером для выявления субклинических признаков свободной жидкости в легких [8, 9]. После отхода от ИК у лиц, получавших ингаляции будесонида, ИВСВЛ снижался на 23 %, а у обследованных 2-й группы фиксировался его прирост на 24 %. Через сутки после КШ эта тенденция усиливалась и различие между группами достигало 50 %. До операции значения ЛОК в группах сравнения достоверно не различались и в 1,5 раза превышали верхнюю границу нормативных значений. После отхода от ИК уровень ЛОК в группах сравнения существенно не изменялся, а через сутки после КШ отмечено снижение этого параметра на 6–8 % от исходных значений. На 1-м этапе исследования межгрупповые различия показателя ИПЛС не фиксировались, а после отхода от ИК и через 24 ч после него динамика его изменений была разнонаправленной. Так, среди пациентов, получавших будесонид, этот индикатор снижался, а у лиц 2-й группы — возрастал с максимальным подъемом на 2-м этапе измерения. Следует отметить, что ИПЛС, в отличие от ИВСВЛ, у всех обследованных находился в нормативном диапазоне (1–3 у. е.). Этот факт может указывать на то, что в период реперфузии одной из причин увеличения внесосудистой воды является контракtilная дисфункция «оглушенного» миокарда, усугубляющая нарушения кровообращения в малом круге. При оценке доставки кислорода к тканям было отмечено, что во всех точках измерения показатель DO_2I у больных обеих групп находился в референсном диапазоне. После отхода от ИК среди пациентов, получавших будесонид, прирост этого показателя составлял 17 %, а через сутки после КШ — 24 %. У больных 2-й группы, напротив, на 2-м этапе исследования DO_2I снижался на 33 % от исходного уровня с последующим подъемом на 9 % через сутки после операции. Показатель VO_2I у всех обследованных не достигал нижней границы физиологической нормы в любой точке измерения. Его более заметное снижение регистрировалось после отхода от ИК у больных, которым не обеспечивалась защита легких. Значения O_2ER на всех этапах наблюдения не выходили за пределы нормативных значений (20–30 %) благодаря оптимальному соотношению расчетных компонентов (VO_2I и DO_2I). После отхода от ИК у больных 2-й группы отмечено более заметное

Показатели легочной волеми и транспорта кислорода у коморбидных больных ишемической болезнью легкого до и после коронарного шунтирования; Me (95%-ный ДИ)

Таблица 2

Pulmonary volemic status and oxygen transport in patients with comorbid IHD and COPD before and after bypass surgery; Me (95% CI)

Показатель (нормативный диапазон)	Группа	I этап	II этап	III этап	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₁₋₅	p ₁₋₆	p ₂₋₅	p ₂₋₆
ВСВЛ, мл	1-я	913,33 (895,7–1200,9) ¹	779,2 (658,2–900) ²	571 (531,8–950,2) ³	0,042	0,038	0,0083	0,044	0,028	0,46	0,037	0,038
	2-я	773,51 (696,2–850,8) ⁴	986,6 (857,2–1100,2) ⁵	815,8 (734,3–956,6) ⁶								
ИВСВЛ, мл / кг (3–7)	1-я	12,1 (8,4–13,2) ¹	9,8 (9,6–11,2) ²	8,3 (7,2–12,5) ³	0,037	0,045	0,024	0,064	0,03	0,06	0,023	0,018
	2-я	11,6 (9–12,4) ⁴	14,5 (10,8–15,7) ⁵	12,5 (11,3–14,6) ⁶								
ЛОК, мл (170–250)	1-я	371,2 (331,8–570,5) ¹	363,3 (349–417) ²	346,5 (298–476) ³	0,3	0,12	0,08	0,18	0,074	0,018	0,073	0,086
	2-я	368 (317,6–434,2) ⁴	370,7 (328,7–419,6) ⁵	342,2 (308,5–426,7) ⁶								
ИПГС, у. е. (1–3)	1-я	2,4 (2,1–2,8) ¹	1,8 (1,2–2) ²	1,64 (1,2–1,7) ³	0,04	0,065	0,015	0,084	0,03	0,08	0,026	0,012
	2-я	2,1 (1,8–2,4) ⁴	2,7 (2,5–3,2) ⁵	2,5 (2–3,2) ⁶								
DO ₂ ¹ , мл / м ² × мин (420–720)	1-я	52,2 (480,8–570,6) ¹	609 (568,4–704,6) ²	646,2 (513,4–708,2) ³	0,056	0,011	0,011	0,1	0,011	0,09	0,012	0,07
	2-я	633 (580,02–683,4) ⁴	475,8 (389–562,8) ⁵	541 (479,4–542,8) ⁶								
VO ₂ ¹ , мл / м ² × мин (200–250)	1-я	178,8 (149,7–194,3) ¹	156 (135,6–206,5) ²	186,7 (140,6–241,2) ³	0,06	0,045	0,075	0,025	0,03	0,042	0,031	0,048
	2-я	186,7 (151,2–212,7) ⁴	143,8 (105,8–159,5) ⁵	170,2 (119,3–221) ⁶								
O ₂ ER, % (20–30)	1-я	28 (23–30) ¹	26 (23–29) ²	27 (22–33) ³	0,1	0,1	0,3	0,07	0,24	0,15	0,08	0,06
	2-я	29 (24–30) ⁴	23 (20–27) ⁵	29 (25–32) ⁶								
Qs / Qt, % (3–7)	1-я	5,7 (4–6) ¹	6,7 (5,8–7,4) ²	5,4 (4,8–6,5) ³	0,07	0,04	0,15	0,08	< 0,001	0,015	0,043	< 0,0001
	2-я	6,2 (5–7) ⁴	16 (12–20) ⁵	12 (10–15) ⁶								
PaO ₂ , мм рт. ст. (80–110)	1-я	95,4 (81,4–97,4) ¹	181,1 (147,69–196,2) ²	94,2 (82,3–110,2) ³	0,09	0,1	0,1	0,2	0,045	0,022	0,03	0,042
	2-я	90,3 (81,5–98,6) ⁴	119,25 (105,3–133,2) ⁵	61,3 (50,1–69,6) ⁶								
PaCO ₂ , мм рт. ст. (34–45)	1-я	43,99 (40,73–47,26) ¹	39,95 (35,66–44,24) ²	38,68 (34,55–42,82) ³	0,06	0,06	0,06	0,06	0,005	0,1	0,07	0,13
	2-я	43,5 (42,22–45,78) ⁴	38,65 (37,15–40,15) ⁵	42,77 (37,9–47,63) ⁶								
PaO ₂ / FIO ₂ , у. е. (> 300)	1-я	465,3 (340,4–451,3) ¹	375 (110,35–499,6) ²	448,6 (318,3–527,1) ³	0,07	0,006	0,09	0,005	0,0002	0,051	0,03	0,003
	2-я	435,2 (417,4–493,1) ⁴	241,7 (210,7–267,6) ⁵	290,3 (240,4–310,2) ⁶								

Примечание: Me – медиана; ДИ – доверительный интервал; ВСВЛ – внесосудистая вода легких; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких; ИТКДО – индекс юнечного диастолического объема крови; ЛОК – легочный объем крови; ИПГС – индекс проницаемости легочных капилляров; DO₂¹ – индекс доставки кислорода; VO₂¹ – индекс потребления кислорода; O₂ER – коэффициент экстракции кислорода; Qs / Qt – легочный шунт крови; PaO₂ / FIO₂ – индекс оксигенации; FIO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси; PaCO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; в скобках указаны нормативные величины; p₁₋₆ – достоверность различий между аналогичными показателями на этапах исследования; показатель FIO₂ на 2-м этапе – 0,05; на 1-м и 3-м этапах – 0,21; цифра за скобками – номер соответствующей группы.

Note: normative values are indicated in brackets; p₁₋₆ – significance of differences at separate stages of the study; the FIO₂ index was 0.05 at stage II and 0.21 at stages I and III; the number of the corresponding group is given after parentheses.

(на 26 %) снижение O_2ER относительно исходного уровня. По данным научной литературы, основной причиной нарушения газообмена в легких при КШ в условиях ИК является увеличение Q_s / Q_t [9, 10]. В настоящем исследовании у всех пациентов до КШ значения Q_s / Q_t находились в нормативном диапазоне. После отхода от ИК среди больных, получавших ингаляции будесонида, данный показатель существенно не изменялся и не превышал верхнюю границу нормы. Через сутки после операции фиксировалось его дальнейшее снижение до исходного уровня. У пациентов 2-й группы после отхода от ИК и через сутки после КШ параметр Q_s / Q_t был выше, чем у лиц 1-й группы, в 2,5 и 2,2 раза соответственно. ИО (PaO_2 / FiO_2) относится к индикаторам, характеризующим способность легких к реализации оксигенирующей функции. До КШ в группах сравнения значения данного параметра не имели статически значимых различий. После завершения ИК у больных 1-й группы он снижался на 24 %, но оставался в границах референсного диапазона с последующим возвращением к исходному уровню через сутки после операции. У обследованных 2-й группы на 2-м этапе исследования значение PaO_2 / FiO_2 уменьшалось в 1,8 раза с тенденцией к увеличению через 24 ч после КШ. Кроме того, через сутки после операции у больных этой группы фиксировалось снижение PaO_2 , что может быть обусловлено более заметными, чем в 1-й группе, нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений.

В послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы зафиксирован один случай гидроторакса, потребовавший дренирования. Во 2-й группе у 2 больных диагностирована полисегментарная пневмония и у 1 — спонтанный пневмоторакс. Медиана продолжительности ИВЛ в послеоперационном периоде у больных 1-й и 2-й группы составила 3,7 и 4,5 ч соответственно ($p = 0,048$). При этом госпитализация больных 1-й группы длилась 13,5 (9,8–14,6) дня, а у пациентов 2-й группы — 14,3 (10,2–15,2) дня ($p = 0,056$).

Обсуждение

В последние годы большинство исследований, посвященных органопротекции при кардиохирургических операциях с ИК, сосредоточены на совершенствовании профилактических технологий постперфузионных повреждений миокарда и в меньшей степени — на предупреждении ОПЛ. Вместе с тем частота развития легочных осложнений после операций на сердце остается достаточно высокой: плевральный выпот регистрируется у 40–80 % пациентов, ателектазирование легочной ткани — у 50–90 %, острая дыхательная недостаточность — у 8 %, нозокомиальная пневмония — у 3–10 %, а вентилятор-ассоциированная пневмония при продленной ИВЛ — у 30 % [3]. Ранее было показано, что при сочетании ХОБЛ и ИБС риск осложненного течения госпитального периода возрастает в 2,1 раза, а снижение $ОФВ_1 < 60 \%$ ^{долж.} и увеличение остаточного объема легких $> 130 \%$ повышает шансы продленной ИВЛ в 2,5 раза [2]. У больных ХОБЛ газообменная

функция легких исходно ограничена бронхиальной обструкцией, гиперинфляцией, сокращением альвеолярной поверхности, увеличением мертвого пространства, дисфункцией дыхательных мышц. В этих случаях уязвимость органов дыхания к патогенному воздействию факторов кардиохирургического стресса резко возрастает. При этом ОПЛ — среди наиболее опасных осложнений КШ, выполненных в условиях ИК. К субклиническим проявлениям ОПЛ относят дисбаланс волемического статуса легких, который развивается вследствие повышения проницаемости легочных сосудов [9, 10]. Использование показателей волемического статуса легких и транспорта кислорода позволило оценить протективный потенциал небулизированного будесонида для защиты респираторной системы от комплекса повреждающих факторов СВР и ишемии / реперфузии. Установлено, что у больных, получавших иГКС интраоперационно, отход от ИК сопровождался снижением исходно повышенного уровня ИВСВЛ. При этом в группе сравнения наблюдалась противоположная тенденция. Согласно литературным данным, увеличение ИВСВЛ > 10 мл / кг является предиктором субклинического отека легких, а при ИВСВЛ > 14 мл/кг риск летальных исходов резко возрастает [8]. В научной литературе представлены лишь единичные исследования, в которых в условиях отделений интенсивной терапии оценивали эффективность использования небулизированных иГКС в комплексной терапии ОПЛ [11]. Вместе с тем не обнаружено работ, где иГКС применяли бы интраоперационно при КШ с ИК. В настоящем исследовании использование будесонида у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС ограничивало проницаемость легочных капилляров, но не влияло на избыточный ЛОК. Формирование последнего было обусловлено системными и регионарными эффектами ХСН, связанными с застоем крови в большом и малом кругах кровообращения. Для более точного распознавания субклинического отека легких существенную поддержку может оказать оценка ИПЛС [4, 8]. В настоящем исследовании использование небулизированного будесонида для профилактики ОПЛ демонстрировало отчетливое снижение ИПЛС после отхода от ИК и через сутки после него, в то время как в группе сравнения наблюдалась обратная тенденция. Протективный потенциал иГКС в отношении ОПЛ основан на способности этих препаратов стабилизировать клеточные мембраны, ограничивать повреждение эндотелия легочных сосудов и лейкоцитарную инфильтрацию легких, повышать продукцию сурфактанта, угнетать синтез активных метаболитов арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления, локализованных на различных «этажах» респираторной системы [12, 13]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что будесонид стабилизирует волемический статус легких и проницаемость легочных капилляров. При комплексной оценке системообразующих факторов транспорта кислорода было установлено, что у больных 1-й группы, несмотря на исходно более низкую ФВ ЛЖ, показатель DO_2I после отхода от ИК и через сутки после его завершения был достоверно выше, чем в группе сравнения,

что ассоциируется с большей сохранностью оксигенирующей функции легких. В отличие от индикатора DO_2I , уровень которого на всех этапах исследования находился в референсном диапазоне, показатель потребления O_2 в обеих группах был умеренно снижен. Это может быть связано с фармакологическими эффектами комбинации опиат-содержащих препаратов, галогенизированных ингаляционных анестетиков и миорелаксантов, снижающих потребность в энергообеспечении. Эту гипотезу подтверждал и показатель O_2ER , значения которого не выходили за границы физиологической нормы. Увеличение показателя Qs / Qt после отключения ИК, возобновления ИВЛ и кровоснабжения легких из легочной артерии является одной из основных причин постперфузионного синдрома. В данном исследовании венозная примесь после отхода от ИК и через сутки после КШ у больных 2-й группы резко возросла, что ассоциируется прежде всего с резким дисбалансом вентилиционно-перфузионных отношений в результате ателектазирования легочной ткани и ее интерстициального отека, являющихся структурной основой ОПЛ. При этом нормативный уровень Qs / Qt у пациентов 1-й группы во всех точках измерения может быть обусловлен синергичным эффектом комбинации аэрозольной терапии будесонидом и малообъемной ИВЛ. Данный эффект нивелирует негативное воздействие на органы дыхания факторов ОПЛ. Реализация протективного потенциала такого взаимодействия обеспечивается двумя механизмами. Один из них связан с предотвращением коллапсирования легких после отключения ИВЛ в период ИК, другой — с увеличением депозиции частиц небулизированного будесонида в респираторной системе. Известно, что транспорт аэрозольных препаратов зависит от качества регионарной легочной вентиляции и в плохо вентилируемых отделах легких депозиция ингалируемых веществ минимальна. Использование ИВЛ с редуцированными ДО и ПДКВ позволяет рекрутировать альвеолы с недостаточной вентиляцией и увеличить доставку аэрозольных частиц в эти отделы легких [13, 14]. На более полную сохранность оксигенирующей функции легких у больных 1-й группы, по сравнению с пациентами 2-й, указывал ИО, который на всех этапах измерения находился в нормативном диапазоне. У обследованных 2-й группы значения ИО после отхода от ИК и через сутки после КШ варьировали от 240 до 290 у. е. Известно, что ИО является дифференциально-диагностическим индикатором ОПЛ, в т. ч. его наиболее тяжелой формы — ОРДС [6]. При этом на высокую вероятность ОПЛ указывает ИО в диапазоне 200–300 у. е., а на ОРДС — ИО < 200 у. е. Несмотря на «уязвимость» ИО в качестве единственного критерия ОПЛ, его диагностическая ценность может существенно возрастать при комплексном анализе с индикаторами легочной волеми и транспорта кислорода.

Заключение

В настоящее время к основным профилактическим стратегиям, ограничивающим вероятность развития

ОПЛ при КШ с ИК, относят периоперационное введение системных ГКС, использование ИВЛ малыми ДО, селективную легочную перфузию и модификацию контура аппаратов ИК [4]. В настоящем пилотном исследовании у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС апробирована интраоперационная защита легких, основанная на применении комбинации небулизированного будесонида и малообъемной ИВЛ. Полученные результаты свидетельствуют, что протективные эффекты такой комбинации проявлялись в стабилизации волемического статуса легких, т. к. снижались проницаемость их капилляров и объем внесосудистой жидкости, улучшалась оксигенирующая функция, сокращались число респираторных осложнений и длительность ИВЛ в послеоперационном периоде.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести незначительное количество наблюдений. Требуется расширение выборки и спектра анализируемых показателей, характеризующих функциональный статус кардиореспираторной системы до и после КШ.

Литература

- Halpin D.M.G., Criner G.J., Papi A. et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (1): 24–36. DOI: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
- Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д. и др. Реваскуляризация миокарда у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология.* 2016; 56 (1): 51–55. Доступно на: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_25498373_76119515.pdf
- Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А. и др. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017; 21 (2): 85–97. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97.
- Бобер В.В., Домнин С.Е., Пичугин В.В. Защита легких при операциях с искусственным кровообращением. *Медицинский альманах.* 2017; 48 (3): 123–127. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaschita-legkih-pri-operatsiyah-s-iskusstvennym-krovoobrascheniem/viewer>
- Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Котельников В.Н. и др. Волемический статус легких и транспорт кислорода у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами коморбидности до и после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (2): 3976. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3976.
- Кириллов А.Ю., Яворовский А.Г., Выжигина М.А. и др. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18 (2): 40–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- Киров М.Ю., Ленкин А.И., Кузьков В.В. Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах. *Общая реаниматология.* 2005; 6 (1): 70–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-6-70-79.
- Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Саид Шох С.М. и др. Оценка индикаторов легочной волеми и системной воспалительной ре-

- акции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021; (80): 8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17.
10. Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Рублев В.Ю. и др. Волемический и гемодинамический статус пациентов с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких до и после реваскуляризации миокарда. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019; (74): 8–15. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15.
 11. Mohamed H.S., Meguid M.M. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury / acute respiratory distress syndrome: randomized controlled study. *Saudi J. Anaesth.* 2017; 11 (1): 9–14. DOI: 10.4103/1658–354X.197369.
 12. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Пульмонология*. 2015; 25 (5): 553–560. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-553-560.
 13. Авдеев С.Н. Аэрозольная терапия во время неинвазивной вентиляции легких. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (2): 45–54. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54.
 14. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р. и др. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380.

Поступила: 14.10.21
Принята к печати: 20.06.22

References

1. Halpin D.M.G., Criner G.J., Papi A. et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (1): 24–36. DOI: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
2. Zafiraki V.K., Skaletskiy K.V., Kosmacheva E.D. et al. [Myocardial revascularization in patients with chronic ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya*. 2016; 56 (1): 51–55. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_25498373_76119515.pdf (in Russian).
3. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. [Cardiorespiratory complications after coronary artery bypass grafting]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2017; 21 (2): 85–97. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97 (in Russian).
4. Bober V.V., Domnin S.E., Pichugin V.V. [Lung protection during operations with cardiopulmonary bypass]. *Meditinskii al'manakh*. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaschita-legkih-pri-operatsiyah-s-iskusstvennym-krovoobrascheniem/viewer> (in Russian).
5. Gel'tser B.I., Sergeev E.A., Kotel'nikov V.N. et al. [Lungs volume status and oxygen transport in patients with coronary artery disease with various types of comorbidity before and after coronary artery bypass grafting]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021; 26 (2): 3976. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3976 (in Russian).
6. Kirillov A.Yu., Yavorovskiy A.G., Vyzhigina M.A. [Respiratory tactics during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 18 (2): 40–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47 (in Russian).
7. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
8. Kirov M.Yu., Len'kin A.I., Kuz'kov V.V. et al. [Use of transpulmonary thermodilution-based volumetric monitoring during cardiopulmonary interventions]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2005; 6 (1): 70–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-6-70-79 (in Russian).
9. Sergeev E.A., Gel'tser B.I., Said Shokh S.M. et al. [Assessment of indicators of pulmonary volemia and systemic inflammatory response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2021; (80): 8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17 (in Russian).
10. Gel'tser B.I., Sergeev E.A., Rublev V.Yu. et al. [Volemic and hemodynamic status of patients with comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease before and after myocardial revascularization]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2019; (74): 8–15. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15 (in Russian).
11. Mohamed H.S., Meguid M.M. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury / acute respiratory distress syndrome: randomized controlled study. *Saudi J. Anaesth.* 2017; 11 (1): 9–14. DOI: 10.4103/1658–354X.197369.
12. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchikov V.A. [Changes in pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis complicated by chronic respiratory failure]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (5): 553–560. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-553-560 (in Russian).
13. Avdeev S.N. [Aerosol therapy during non-invasive ventilation]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 15 (2): 45–54. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54 (in Russian).
14. Avdeev S.N., Belevskiy A.C., Aisanov Z.R. et al. [Possibilities to prevent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using inhalational therapy. A Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380 (in Russian).

Received: October 14, 2021

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Сергеев Евгений Александрович — ассистент департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины, врач-анестезиолог-реаниматолог медицинского центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (914) 322-11-69; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>)

Evgeny A. Sergeev, Assistant, Department of Residency and Additional Education, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (914) 322-11-69; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>)

Гельцер Борис Израйлевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заместитель директора по научной работе Школы медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 265-24-24; e-mail: gelser.bi@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>)

Boris I. Gel'tser, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 265-24-24; e-mail: gelser.bi@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>)

Котельников Владимир Николаевич — д. м. н., профессор департамента клинической медицины Школы медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 267-12-35; e-mail: 671235@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>)

Vladimir N. Kotel'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 267-12-35; e-mail: 671235@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>)

Бродская Татьяна Александровна — д. м. н., доцент, директор департамента клинической медицины Школы медицины Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 265-24-24; e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

Tat'yana A. Brodskaya, Doctor of Medicine, Associate Professor, Director of the Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 265-24-24; e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

Участие авторов

Гельцер Б.И. — концепция и руководство исследованием, подготовка рукописи

Котельников В.Н., Бродская Т.А. — разработка дизайна исследования, анализ данных и подготовка текста публикации

Сергеев Е.А. — сбор данных, интерпретация результатов, подготовка текста рукописи

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

Gel'tser B.I. — conception and management of the study, preparation of the manuscript

Kotel'nikov V.N., Brodskaya T.A. — study design development, data analysis and publication text preparation

Sergeev E.A. — data collection, interpretation of the results, preparation of the text of the manuscript

All 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, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Персонализированная реабилитация пациентов после новой коронавирусной инфекции: опыт Республики Марий Эл

Р.Ф.Хамитов¹, Е.А.Соболева² ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

² Государственное бюджетное учреждение Республики Марий Эл «Медико-санитарная часть № 1»: 424037, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, 83Б

Резюме

Спустя 2 года с начала пандемии COVID-19 (*COroNaVirus Disease-2019*) все более актуализируются не только задачи диагностики и лечения, но и вопросы реабилитации пациентов на разных сроках после перенесенного заболевания. **Целью** исследования явилась оценка эффективности оригинальных персонализированных программ, нацеленных на восстановление пациентов с COVID-19 в условиях круглосуточного стационара. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 109 пациентов с COVID-19, госпитализированных в реабилитационное отделение. Реабилитация проводилась командой специалистов (врач физической и реабилитационной медицины, пульмонолог, психиатр), включала персонализированные тренировки на тренажерах (велозергометр, тредмил, мотомед, степпер), лечебную физкультуру, тренировки дыхательной мускулатуры с тренажерами *Threshold IMT* (Philips, Нидерланды), психотерапию, физиотерапию. **Результаты.** В исследовании участвовали 59 мужчин (54 %) и 50 (46 %) женщин; средний возраст — 56,54 ± 11,73 года. У 41 % обследованных течение COVID-19 было среднетяжелым, у 40 % — тяжелым, у 19 % — крайне тяжелым. В структуре коморбидности регистрировались сахарный диабет (25 %), гипертоническая болезнь (65 %), ишемическая болезнь сердца (22 %). При поступлении пациенты с оценкой 5 баллов (РБ5) по шкале реабилитационной маршрутизации проходили в среднем 110 [40; 248] м в 6-минутном шаговом тесте, больные с оценкой 4 балла (РБ4) — 300 [240; 350] м, 3 балла (РБ3) — 400 [360; 431] м. Различия результатов 6-минутного шагового теста (6-МШТ) в группах с РБ4 и РБ3 были достоверны ($p < 0,001$). В динамике прирост расстояния в 6-МШТ составил 90 м при РБ5, 120 м — при РБ4, 89 м — при РБ3 ($p = 0,036$ при сравнении РБ3 и РБ4; $p = 0,007$ при сравнении РБ3 и РБ5). К завершению реабилитационных программ у всех пациентов нормализовались показатели сатурации кислорода. **Заключение.** У пациентов с тяжелым COVID-9 и сопутствующими заболеваниями выявлен хороший реабилитационный потенциал, выразившийся в повышении толерантности к физической нагрузке и улучшении респираторного статуса. Это позволяет говорить о влиянии на возможности восстановления нарушенных функций организма после тяжелых форм COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, мультидисциплинарная реабилитация, исходы реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. В связи с неинтервенционным и ретроспективным характером исследования письменное согласие не было взято.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Хамитов Р.Ф., Соболева Е.А. Персонализированная реабилитация пациентов после новой коронавирусной инфекции: опыт Республики Марий Эл. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 696–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-696-703

Personalized rehabilitation of patients after COVID-19: the experience of the Republic of Mari El

Rustem F. Khamitov¹, Ekaterina A. Soboleva² ✉

¹ Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Tatarstan Republic, Russia

² Republic of Mari El Medical Unit No.1: ul. Vodoprovodnaya 83B, Yoshkar-Ola, 424037, Republic of Mari El, Russia

Abstract

Two years after the onset of the COVID-19 pandemic, not only the diagnosis and treatment, but also rehabilitation of patients at different times after the disease became relevant. **The aim.** To develop and analyze the efficiency of personalized hospital-based rehabilitation programs for COVID-19 patients. **Methods.** Retrospective analysis of medical records of 109 patients with COVID-19 admitted to the rehabilitation department. A team of physiotherapist, pulmonologist and psychiatrist used simulators (bicycle ergometer, treadmill, motomed, and stepper), physiotherapeutic exercises, training of respiratory muscles with Threshold IMT (Philips, Netherlands) simulators, psychotherapy, and physiotherapy. **Results.** A total of 109 patients, 59 (54%) men and 50 (46%) women, aged 56.54 ± 11.73 years suffered from moderate (41%), severe (40%) and very severe (19%) COVID-19. 25% of the patients had concomitant diabetes mellitus, 65% — arterial hypertension, and 22% — ischemic heart disease. Patients with 5 rehabilitation points (5RP) on Rehabilitation Routing Scale walked a median distance of 110 [40; 248] m in the 6-minute walk test (6MWT), 4RP — 300 [240; 350] m in 6MWT, 3RP — 400 [360; 431] m in 6MWT. The difference in 6MWT distance was significant only between 4RP and 3RP groups ($p < 0.001$). By the end of rehabilitation program, 6MWT increased by 90 m in 5RP group, by 120 m — in 4RP group, and by 89 m in patients with 3RP ($p = 0.036$ between RPs and 4RP groups; $p = 0.007$ between 3RP and 5RP groups, respectively). SpO₂ was over 95% in all patients by the end of rehabilitation. **Conclusion.** Comorbid patients after severe COVID-19 demonstrated better rehabilitation potential seen as improvement of exercise tolerance and respiratory status. The original personalized rehabilitation programs improve significantly impaired body functions early on after severe COVID-19.

Key words: COVID-19, multidisciplinary rehabilitation, rehabilitation outcomes.

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

Ethical expertise. Due to non-interventional and retrospective design of the study the patients did not sign the written informed consent.

Funding. There was no financial support for the study.

For citation: Khamitov R.F., Soboleva E.A. Personalized rehabilitation of patients after COVID-19: the experience of the Republic of Mari El. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 696–703 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-696-703

У части пациентов *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19) протекает в легкой форме. Однако около 15 % больных нуждаются в стационарном лечении, а у 5 % госпитализированных высок риск крайне тяжелого течения с развитием полиорганной недостаточности. Перед специалистами здравоохранения встают не только новые задачи, связанные с диагностикой и терапией при новой коронавирусной инфекции (НКИ), но и вопросы поэтапной реабилитации пациентов после перенесенного заболевания [1]. После выписки из стационара у большинства отмечается снижение толерантности к физической нагрузке, обусловленное, в первую очередь, дыхательной недостаточностью. Также регистрируются синдром последствий интенсивной терапии, миопатии, декомпенсация коморбида, когнитивные нарушения. В связи с этим немалому числу выписанных пациентов требуются меры реабилитационной поддержки [2–4]. Доказательная база по различным аспектам медицинской реабилитации больных COVID-19 в настоящее время только формируется, так как это заболевание совершенно новое для человека. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности оригинальных персонифицированных программ, разработанных в целях реабилитации после перенесенной НКИ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование историй болезни 109 пациентов с COVID-19, госпитализированных в реабилитационное отделение Государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Медико-санитарная часть № 1» (Йошкар-Ола): 59 (54 %) мужчин и 50 (46 %) женщин. Средний возраст составил $56,54 \pm 11,73$ года; индекс массы тела (ИМТ) – $29 \pm 0,55$ кг / м².

У всех пациентов оценивались демографические показатели, симптомы, данные объективного и лабораторно-инструментального обследований. Мультидисциплинарная команда специалистов (врачи пульмонолог, психиатр, врач физической и реабилитационной медицины) проводила осмотр и составляла индивидуальные программы реабилитации. Определялись цель и задачи реабилитационного процесса, а впоследствии оценивалась эффективность проводимых мероприятий.

Ведение пациентов основывалось на базовых принципах медицинской реабилитации, таких как этапность, персонализированный подход, раннее начало, мультидисциплинарность, непрерывный контроль состояния, комплексный подход. До начала мероприятий с помощью шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ) оценивалось состояние

пациентов и присваивался реабилитационный балл (РБ). Учитывались степень ограничения жизнедеятельности, потребность в посторонней помощи, клиническая картина заболевания, функциональные показатели [1].

Предполагалось, что реабилитация приведет к снижению выраженности клинических проявлений заболевания, повышению толерантности к физической нагрузке, укреплению функциональных резервов организма и контролю над отдаленными осложнениями.

Восстановительные программы включали в себя:

- продолжение нутритивной поддержки;
- активизацию режима двигательной активности;
- дыхательную гимнастику;
- упражнения с использованием дыхательных тренажеров;
- вибрационно-компрессионную терапию;
- динамическую физическую нагрузку низкой интенсивности (упражнения на тренажере *Motomed (Reck-Technik GmbH & Co. KG, Германия)*, степпере, велоэргометре, тредмиле);
- физиотерапевтические методики;
- психологическую коррекцию [2, 5, 6].

Для того чтобы ослабить влияние вентиляционно-перфузионных нарушений на дыхательную мускулатуру, проводился инспираторный тренинг. Проводились занятия по регуляции фаз дыхательного цикла: диафрагмальное дыхание, физические упражнения с тренировкой вдоха, упражнения с дыхательным тренажером *Threshold IMT (Philips, Нидерланды)*. *Threshold PEP* применялся реже, только при сопутствующей патологии. Для восстановления вентиляционной функции легких в реабилитацию включалась вибрационно-перкуSSIONная терапия [7–9].

Оценка выраженности тревоги и депрессии проводилась согласно госпитальной шкале тревоги и депрессии (*Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS*). Оценивалась когнитивная сфера: способность ориентироваться в пространстве и времени, особенности восприятия, концентрация внимания, счет, память, речевые функции (называние предметов, повторение сложного предложения, трехэтапная команда и др.). Программа когнитивной реабилитации проводилась в целях как психопрофилактики, так и психокоррекции. При этом использовался многоуровневый комплекс программ *Rehacom (Hasomed GmbH, Германия)*, а именно модули «Тренировка внимания» и «Рабочая память». Программа когнитивной коррекции составлялась персонифицированно согласно выявленным изменениям. Эффективность мероприятий оценивалась с помощью таблиц Шульте и методики запоминания слов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS

Statistics 26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению по критериям Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова. При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [*Q*₁; *Q*₃]. Для выражения категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Зависимость количественных показателей оценивалась с помощью корреляционного анализа.

Результаты

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от РБ по ШРМ. В 1-ю группу вошли 24 (22 %) человека с РБ = 3, во 2-ю – 69 (63,3 %) пациентов с РБ = 4, в 3-ю – 16 (14,7 %) лиц с РБ = 5.

Средний возраст в 1-й группе составил 50 ± 12 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 45–55) лет, во 2-й группе – 57 ± 11 (54–60) лет, в 3-й группе – 64 ± 7 (60–68) лет. Статистически значимые различия по возрасту в группах с разным РБ составили: $p = 0,019$ между 1-й и 2-й группами (p_{1-2}), $p < 0,001$

между 1-й и 3-й группами (p_{1-3}), $p = 0,018$ между 2-й и 3-й группами (p_{2-3}). Гендерные различия между исследуемыми группами были недостоверными. Максимальный ИМТ наблюдался у пациентов с более высоким РБ и составил $30 [27–31]$ кг / м². Статистически достоверных межгрупповых различий по этому показателю не выявлено.

Сопутствующие заболевания чаще встречались у больных 3-й группы: сахарный диабет (СД) – у 50 %, гипертоническая болезнь – у 88 %, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 56 %. Распределение пациентов в соответствии с коморбидностью представлено в табл. 1.

Также учитывалась степень тяжести COVID-19: в 41,3 % случаев заболевание протекало легко, в 40,4 % было среднетяжелым, в 18,3 % – тяжелым. В 1-й группе преобладали пациенты с легкой НКИ (70,8 %). Во 2-й группе больных, которые легко перенесли COVID-19, было меньше (39 %), а средняя степень тяжести отмечалась чаще (40,6 % случаев), чем у обследованных с РБ3. У 20,2 % лиц из 2-й группы заболевание протекало тяжело. В 3-й группе пациентов со среднетяжелым (56,2 %) и тяжелым течением НКИ (37,5 %) было больше всего (рис. 1).

Таблица 1

Основная коморбидность в исследуемых группах; n (%)

Table 1

The main comorbidities of patients in the study groups; n (%)

Коморбидность	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
	n = 24	n = 69	n = 16	
Общая	12 (50)	53 (77)	14 (88)	< 0,041*
Сахарный диабет	4 (17)	15 (22)	8 (50)	0,023* 0,015**
Гипертоническая болезнь	9 (38)	48 (70)	14 (88)	0,002** 0,018#
ИБС	1 (4,17)	14 (20)	9 (56)	0,05
ХОБЛ	–	5 (7)	1 (6)	0,05
Расстройства нервной системы	2 (8)	6 (9)	2 (12)	0,05

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – между 1-й и 3-й группами; # – между 2-й и 3-й группами.

Note: *, significance of differences between groups 1 and 2; **, between groups 1 and 3; #, between groups 2 and 3.

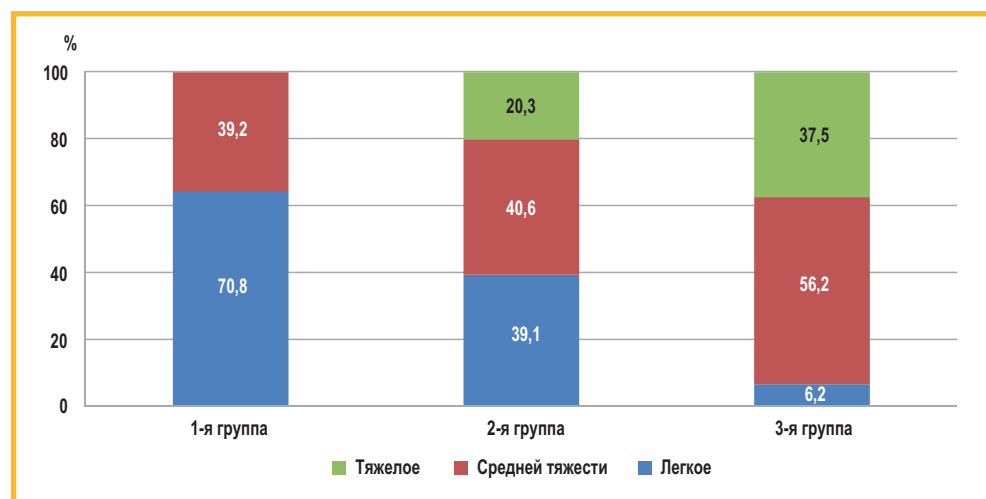


Рис. 1. Тяжесть течения COVID-19 у пациентов исследуемых групп
Figure 1. COVID-19 severity in the study groups

В табл. 2 представлены основные клинические проявления заболевания у пациентов с различными показателями ШРМ на момент включения в программу реабилитации.

При госпитализации больные в подавляющем большинстве жаловались на одышку, независимо от РБ. Тяжесть этого симптома оценивалась по шкале выраженности одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC). Показатель mMRC ≥ 2 баллов чаще отмечался у пациентов 3-й группы (31,2 %).

Частота кашля возрастала у более тяжелых пациентов 3-й группы (56 %), которых в инфекционном стационаре перевели на режим вспомогательной вентиляции легких (инвазивной и неинвазивной). Сухой приступообразный кашель отмечался чаще. Достоверность различий между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й группами была значимой ($p = 0,009$).

Нередкими были жалобы на мышечную слабость (все больные 3-й группы), потерю мышечной массы

и, как следствие, ограничение повседневной активности. Такие проявления переживались наиболее тяжело пациентами, помещенными с острым COVID-19 в отделение интенсивной терапии и реанимации. Между группами с различными РБ различия по мышечной слабости не достигали статистически значимого уровня ($p > 0,05$).

У пациентов после острого периода COVID-19 зарегистрирован высокий процент когнитивных нарушений. Тревога и депрессия наблюдались у пациентов 2-й и 3-й групп в $1/2$ случаев. Для каждого участника исследования составлялась индивидуальная программа физической, психологической и когнитивной реабилитации (табл. 4, 5).

Занятия по когнитивной программе проводились для 71 % госпитализированных пациентов 1-й группы. В 82 % случаев целью таких мероприятий была психопрофилактика. Во 2-й группе на когнитивную реабилитацию направлены 59 % больных, у которых

Таблица 2
Основные клинические проявления COVID-19 в исследуемых группах; n (%)

Table 2
The main clinical manifestations of COVID-19 in the study groups; n (%)

Симптом	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
	n = 24	n = 69	n = 16	
Кашель	2 (8)	12 (17)	9 (56)	0,009**, #
Одышка	22 (92)	61 (89)	16 (100)	> 0,05
Мышечная слабость	24 (100)	65 (94)	16 (100)	> 0,05
≥ 8 баллов по HADS	9 (38)	40 (58)	8 (50)	> 0,05

Примечание: HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Госпитальная шкала тревоги и депрессии); ** – достоверность различий между 1-й и 3-й группами; # – между 2-й и 3-й группами.

Note: **, significance of differences between groups 1 and 3; #, between groups 2 and 3.

Таблица 3
Выраженность одышки в исследуемых группах; n (%)

Table 3
Severity of dyspnea in the study groups; n (%)

mMRC	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
	n = 24	n = 69	n = 16	
< 2	23 (95,8)	56 (81,2)	11 (68,8)	> 0,05
≥ 2	1 (4,2)	13 (18,8)	5 (31,2)	

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

Таблица 4
Основные компоненты программы физической реабилитации в исследуемых группах; n (%)

Table 4
The main components of the physical rehabilitation program in the study groups; n (%)

Компонент реабилитационной программы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
	n = 24	n = 69	n = 16	
Тренажер <i>Motomed</i>	2 (9)	37 (54)	16 (100)	< 0,001*, ** 0,002#
Степпер	9 (39)	26 (38)	–	0,027* 0,024**
ВЭМ / тредмил-тест	14 (61)	14 (20)	–	0,001*, **

Примечание: ВЭМ – велоэргометрия; * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – между 1-й и 3-й группами; # – между 2-й и 3-й группами.

Note: *, significance of differences between groups 1 and 2; **, between groups 1 and 3; #, between groups 2 and 3.

Таблица 5
Основные компоненты программы когнитивной реабилитации в исследуемых группах
Table 5
The main components of a cognitive rehabilitation program in the study groups

Показатель	1-я группа <i>n</i> = 24	2-я группа <i>n</i> = 69	3-я группа <i>n</i> = 16	<i>p</i>
Когнитивная программа, <i>n</i> (%)	17 (71)	41 (59)	7 (44)	0,05
Психопрофилактика <i>n</i> (%)	14 (82)	24 (59)	1 (14)	0,005**
Психокоррекция, <i>n</i> (%)	3 (18)	17 (41)	6 (86)	0,05
Скорость работы с таблицей Шульте, с:				
• при поступлении, <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	35 [32; 37]	42 [34; 50]	47 [42; 60]	0,048*
• при выписке, <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	28 [26; 30]	36 [29; 40]	43 [40; 50]	0,003**
• прирост, <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	6 [4; 8]	7 [4; 8]	7 [6; 11]	0,05
Тест «Образная память», количество символов:				
• при поступлении, <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	7 [7; 8]	7 [5; 9]	7 [5; 7]	0,05
• при выписке, <i>M</i> ± <i>σ</i> (95%-ный ДИ)	10 ± 2 (9–11)	10 ± 2 (9–11)	9 ± 2 (7–12)	0,05
• динамика <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	3 [2; 3]	3 [2; 4]	2 [2; 4]	0,05

Примечание: *Me* – медиана; [*Q*₁; *Q*₃] – интерквартильный размах; *M* – среднее значение; *σ* – стандартное отклонение; * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – между 1-й и 3-й группами.

Note: *, significance of differences between groups 1 and 2; **, between groups 1 and 3.

Таблица 6
Динамика показателей сатурации и толерантности к нагрузке в исследуемых группах; *Me* [*Q*₁; *Q*₃]
Table 6
Oxygen saturation and exercise tolerance in the study groups; *Me* [*Q*₁; *Q*₃]

Показатели	1-я группа <i>n</i> = 24	2-я группа <i>n</i> = 69	3-я группа <i>n</i> = 16	<i>p</i>
SpO ₂ , %:				
• при поступлении	98 [95; 98]	96 [95; 98]	94 [92; 96]	0,001** 0,017#
• при выписке	98 [98; 98]	98 [98; 98]	98 [96; 98]	0,002** < 0,001#
Расстояние, пройденное в 6-МШТ, м:				
• при поступлении	400 [360; 431]	300 [240; 350]	110 [40; 248]	< 0,001*, **, #
• при выписке	480 [475; 510]	420 [360; 480]	335 [270; 365]	0,001* < 0,001**, #

Примечание: SpO₂ – сатурация крови кислородом; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – между 1-й и 3-й группами; # – между 2-й и 3-й группами.

Note: *, significance of differences between groups 1 and 2; **, between groups 1 and 3; #, between groups 2 and 3.

доля психопрофилактики составила 59 %. Пациенты 3-й группы занимались по программе реабилитации когнитивной сферы в 44 % случаев, но процент психокоррекции составил уже 86 %. По результатам программ в 1-й группе отмечался прогресс занятий по таблице Шульте на 6 с, во 2-й – на 7 с, в 3-й – также на 7 с (*p* > 0,05). При выполнении теста с запоминанием образов положительная динамика отмечалась во всех группах: в 1-й – 3 образа, во 2-й – 3 образа, в 3-й – 2 образа. Достоверные различия между группами при этом не выявлялись.

В целях восстановления мышечной силы в программу реабилитации включались физические упражнения на крупные группы мышц, особенно верхнюю. На начальных этапах у пациентов 3-й группы механотерапия была представлена занятиями на тренажере *MotoMed*. Прорабатывалась мускулатура рук и ног,

уровень нагрузки постепенно повышался. Во 2-й группе упражнения на данном тренажере выполняли 54 % больных. В дальнейшем уровень нагрузки также возрастал, и 38 % пациентов переводились на степпер, а 20 % – на велоэргометр и тредмил. Для оценки эффективности реабилитационных мероприятий использовалась не только динамика данных пульсоксиметрии и клинико-рентгенологических показателей, но и динамика тестов, характеризующих толерантность к физической нагрузке (табл. 6).

Пациенты 3-й группы при поступлении проходили наименьшее расстояние в 6-МШТ – 110 [40–248] м; сатурация крови кислородом (SpO₂) не превышала 94 %. Во 2-й группе приведенные показатели составляли 300 [240–350] м и 96 %, а в 1-й – 400 [360–431] м и 98 % соответственно. К окончанию реабилитационных мероприятий (в среднем через 21 день от на-

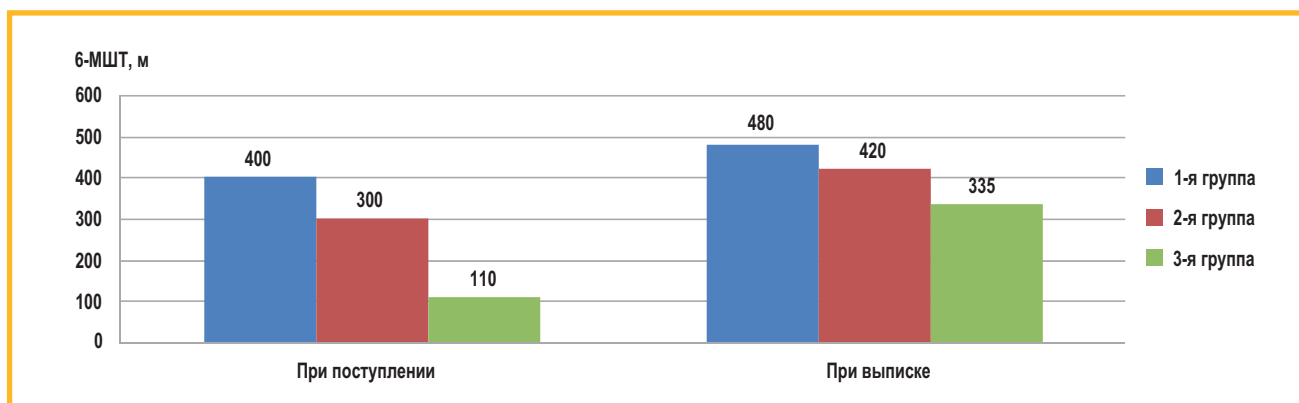


Рис. 2. Расстояние в 6-минутном шаговом тесте при поступлении и выписке

Figure 2. 6-minute walk distance at admission and discharge

чала занятий) прирост значений 6-МШТ составил в группе 90, 120 и 90 м в 1-, 2- и 3-й группах соответственно при $p > 0,05$ (рис. 2). SpO_2 при комнатном воздухе превысила 95 % у всех пациентов. В процентном соотношении средний прирост пройденного в 6-МШТ расстояния был максимальным в 3-й группе, составив 75 [19–219] %, по сравнению с 40 [20–75] и 22 [15–3] % во 2-й и в 1-й группах соответственно ($p_{1-2} = 0,036$; $p_{1-3} = 0,007$).

Обсуждение

Среди обследуемого контингента процент мужчин и женщин был практически одинаков. Были госпитализированы преимущественно лица трудоспособного возраста $56,54 \pm 11,73$ года. По тяжести заболевания преобладали пациенты средней (40,4 %) и легкой степени (41,3 %) НКИ. Больше всего (63,3 %) было пациентов с РБ = 4 по ШРМ.

Частота сопутствующих заболеваний (в т. ч. multimorbidity) возрастала с увеличением РБ ($p_{1-2} < 0,041$). Так, частота СД возрастала с 17 % в 1-й группе до 50 % в 3-й группе ($p_{1-2} = 0,023$; $p_{1-3} = 0,015$). Частота гипертонической болезни в тех же группах повышалась до 38 и 88 % ($p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,018$), а ИБС – с 4,17 до 56 % соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, пациенты с более высоким РБ были multimorbidity, что при поступлении сильно снижало реабилитационный потенциал и несколько ограничивало объем проводимых мероприятий. В то же время своевременная госпитализация пациента на 2-м этапе реабилитации позволяет реализовать более полный контроль за течением хронических инфекционных заболеваний и своевременную коррекцию базисной терапии [6].

Степень тяжести НКИ обусловлена продолжительностью госпитализации в отделение реабилитации (терапевтическое окно – 2 мес.), коморбидностью, поражением не только легких, но и сердечно-сосудистой и нервной систем. Пациентам с легким течением COVID-19 также необходимы реабилитационные мероприятия, особенно при сопутствующих заболеваниях. Это подтверждается приростом расстояния, пройденного по 6-МШТ, а также положительной ди-

намикой в тестах когнитивной реабилитации, где различия были значимы, несмотря на более низкий РБ.

При госпитализации наиболее часто встречались жалобы на одышку, кашель, снижение мышечной силы ног, рук, тревогу, депрессию, снижение концентрации внимания, трудности в запоминании. Все пациенты вне зависимости от РБ отмечали одышку различной степени выраженности и мышечную слабость. У более тяжелых пациентов одышка была обусловлена прежде всего большим объемом поражения легких, дисфункцией дыхательной мускулатуры, приемом глюкокортикостероидов. Также вклад в одышку внесла коморбидная патология, например ожирение, сердечная недостаточность у пациентов с ИБС, гипертонической болезнью, что обуславливало жалобы на одышку у пациентов 1-й группы [10].

У пациентов с максимальным РБ кашель отмечался более чем в половине случаев. Частота данного проявления у больных 1-й и 2-й групп составила 8 и 17 % соответственно. По-видимому, в 3-й группе максимальная встречаемость кашля была обусловлена респираторной поддержкой, гиперреактивностью бронхов, склонностью к присоединению суперинфекции и других осложнений [11–13].

У пациентов после НКИ отмечался высокий процент когнитивных нарушений. В связи с этим при составлении индивидуальных программ реабилитации возрастала роль психолога и психотерапевта. Частота тревоги и депрессии, согласно используемым шкалам, составила > 50 % у пациентов 2-й и 3-й групп. Пациенты 1-й группы больше занимались по когнитивной программе, которая в этой когорте была направлена скорее на психопрофилактику. Пациенты же с более высоким РБ в 5 раз чаще занимались именно по психокоррекционным методикам. Возможно, это было обусловлено не только прямым нейротропным действием вируса, нарушениями церебральной гемодинамики, опосредованной патогенезом осложнений НКИ, но и выраженной гипоксией у пациентов с тяжелым течением заболевания [14–17].

Программы физических нагрузок (дозированная ходьба, механотерапия) подбирались индивидуально, учитывая тяжесть заболевания, осложнения, коморбид. Наиболее тяжелые пациенты (с максимальным

РБ = 5) в 100 % случаев занимались только на мотомед-де. Проводился индивидуальный подбор в отношении частоты, интенсивности и времени проведения нагрузки [18]. Пациенты с меньшим реабилитационным баллом (РБ = 4) в 54 % случаев занимались на мотомед-де, но в дальнейшем благодаря более высокому, чем в 3-й группе, реабилитационному потенциалу переводились на другие тренажеры. Физическая нагрузка становилась более интенсивной, при этом учитывался регресс клинических симптомов, кардиологических и психологических нарушений. Основой для подбора упражнения явилась программа традиционной кардиореабилитации, адаптированная с учетом индивидуальных особенностей больного (например, объем поражения легких, осложнения НКИ). Использование данного методического подхода продемонстрировало свою эффективность, что отразилось в динамике прироста 6-МШТ, особенно у наиболее тяжелых мульти-морбидных больных 3-й группы.

Инспираторный тренинг проводился для всех госпитализированных пациентов независимо от РБ, т. к. частота встречаемости одышки, снижение мышечной силы отмечались более чем у $1/2$ исследуемых. При выписке отмечалось улучшение респираторного статуса: в 3-й группе SpO_2 повысилась с 94 [92; 96] % при поступлении до 98 [96; 98] % при выписке. Благодаря восстановлению правильного паттерна дыхания, статическим дыхательным упражнениям с участием основных дыхательных мышц, дыхательным тренажерам, происходило уменьшение одышки, улучшалась толерантность к физическим нагрузкам, и, как следствие, улучшались показатели вентиляции и газообмена.

Оценка эффективности реабилитационных мероприятий проводилась на основании не только динамики клинической картины, лабораторно-инструментальных данных, но и повышения толерантности к нагрузке по результатам изменения 6-МШТ. Несмотря на то, что изначально более тяжелые пациенты имели более низкий реабилитационный потенциал и прогноз, на фоне проведения комплексной программы реабилитации именно данные пациенты показали максимальный процентный прирост по 6-МШТ, улучшение респираторного статуса и когнитивной сферы. Благодаря своевременному (без «амбулаторного окна») переводу в реабилитационное отделение, своевременной коррекции коморбидности, отслеживанию отдаленных осложнений, индивидуальному персонализированному плану реабилитационных мероприятий более тяжелые пациенты показали максимальный ответ на реабилитационный курс.

Заключение

Медицинская реабилитация — один из основных компонентов врачебной помощи пациентам с COVID-19. Персонализированные реабилитационные мероприятия с комплексом различных методик позволяют добиться более быстрого восстановления пациентов. Очень сложно предложить универсальную схему реабилитации, каждый этап которой должен быть индивидуализирован и направлен на снижение рисков

осложнений, восстановление функциональных резервов организма. В ходе исследования показано, что у пациентов с тяжелыми проявлениями НКИ и значимой коморбидностью имелся высокий реабилитационный потенциал: у них увеличивалась толерантность к физической нагрузке и улучшался респираторный статус. Уже на ранних сроках после перенесенных тяжелых форм НКИ персонализированные реабилитационные программы позволяют достоверно влиять на возможности восстановления нарушенных функций организма. Необходимы дальнейшие исследования с расширением доказательной базы подходов к реабилитации пациентов на различных этапах заболевания.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020). Доступно на https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf [Дата обращения: 27.02.2022].
2. Фесюн А.Д., Лобанов А.А., Рачин А.П. и др. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2020; 97 (3): 3–13. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13.
3. Sheehy L. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill*. 2020; 6 (2): e19462. DOI: 10.2196/19462.
4. Frota A.X., Vieira M.C., Soares C.C.S. Functional capacity and rehabilitation strategies in COVID-19 patients: current knowledge and challenges. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2021; 54: e07892020. DOI: 10.1590/0037-8682-0789-2020.
5. Иванова Г.Е., Шмонин А.А., Мальцева М.Н. и др. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020; 2 (2): 98–117. DOI: 10.36425/rehab34148.
6. Ларина В.Н., Рыжих А.А., Бикбаева Л.И. Постковидный период: современный взгляд и клинические особенности. *Архивъ внутренней медицины*. 2021; 11 (3): 186–195. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195.
7. Малявин А.Г., Бабак С.Л., Горбунова М.В. Респираторная реабилитация пост-COVID-19 пациентов. *Архивъ внутренней медицины*. 2021; 11 (1): 22–33. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-22-33.
8. Мешерякова Н.Н., Белевский А.С., Кулешов А.В. Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (клинические примеры). *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 715–722. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-715-722.
9. Мешерякова Н.Н., Белевский А.С., Черняк А.В. Изменение качества жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких под действием высокочастотной осцилляции грудной клетки. *Пульмонология*. 2012; (3): 68–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-68-72.
10. Савушкина О.И., Малащенко М.М., Черняк А.В. и др. Исследование силы дыхательных мышц у больных, перенесших COVID-19. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2021; (3): 55–60. DOI: 10.47183/mes.2021.025.
11. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covidpneumonia> [Accessed: May 11, 2020].
12. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805.
13. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020; (2): 78–86. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2020_78.pdf

14. Vindegaard N., Benros M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 531–542. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048.
 15. British Geriatrics Society. COVID-19: Dementia and cognitive impairment. Available at: <https://www.bgs.org.uk/resources/covid-19-dementia-and-cognitive-impairment> [Accessed: May 11, 2020].
 16. Волков А.В., Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. и др. Когнитивные нарушения у больных COVID-19, получавших терапию респираторной поддержки (обзор литературы). *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А.Семашко*. 2021; (4): 138–147. DOI: 10.25742/NRIPH.2021.04.019.
 17. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2020; 120 (6): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617.
 18. Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы. *CardioSomatika*. 2020; 11 (4): 6–14. DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570.
- Поступила: 10.03.22**
Принята к печати: 10.07.22
- ## References
1. Ministry of Health of the Russian Federation. [The temporary guidelines: Medical rehabilitation for novel coronavirus infection (COVID-19)]. Version 2 (July 31, 2020). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf [Accessed: February 27, 2022] (in Russian).
 2. Fesyun A.D., Lobanov A.A., Rachin A.P. et al. [Challenges and approaches to medical rehabilitation of patients with COVID-19 complications]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2020; 97 (3): 3–13. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13 (in Russian).
 3. Sheehy L. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill.* 2020; 6 (2): e19462. DOI: 10.2196/19462.
 4. Frota A.X., Vieira M.C., Soares C.C.S. Functional capacity and rehabilitation strategies in COVID-19 patients: current knowledge and challenges. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2021; 54: e07892020. DOI: 10.1590/0037-8682-0789-2020.
 5. Ivanova G.E., Shmonin A.A., Mal'tseva M.N. et al. [Rehabilitation care during the new COVID-19 coronavirus infection epidemic at first, second and third medical rehabilitation phases]. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya*. 2020; 2 (2): 98–117. DOI: 10.36425/rehab34148 (in Russian).
 6. Larina V.N., Ryzhikh A.A., Bikbaeva L.I. [Post-COVID-19 period: modern state and clinical features]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2021; 11 (3): 186–195. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195 (in Russian).
 7. Malyavin A.G., Babak S.L., Gorbunova M.V. [Respiratory rehabilitation for post-COVID-19 patients]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2021; 11 (1): 22–33. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-22-33 (in Russian).
 8. Meshcheryakova N.N., Belevsky A.S., Kuleshov A.V. [Pulmonary rehabilitation of patients with coronavirus infection COVID-19, clinical examples]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 715–722. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-715-722 (in Russian).
 9. Meshcheryakova N.N., Belevsky A.S., Chernyak A.V. [Changes in quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with high-frequency chest wall oscillations]. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 68–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-03-68-72 (in Russian).
 10. Savushkina O.I., Malashenko M.M., Chernyak A.V. et al. [Respiratory muscle strength in patients after COVID-19]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2021; (3): 55–60. DOI: 10.47183/mes.2021.025 (in Russian).
 11. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covidpneumonia> [Accessed: May 11, 2020].
 12. Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P., Sinopal'nikov A.I. [Long COVID-19]. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805 (in Russian).
 13. Zaytsev A.A. [Cough: problems and decisions]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (2): 78–86. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2020_78.pdf (in Russian).
 14. Vindegaard N., Benros M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 531–542. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048.
 15. British Geriatrics Society. COVID-19: Dementia and cognitive impairment. Available at: <https://www.bgs.org.uk/resources/covid-19-dementia-and-cognitive-impairment> [Accessed: May 11, 2020].
 16. Volkov A.V., Kinkul'kina M.A., Ivanets N.N. et al. [Cognitive impairment in COVID-19 patients receiving respiratory treatment (review)]. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A.Semashko*. 2021; (4): 138–147. DOI: 10.25742/NRIPH.2021.04.019 (in Russian).
 17. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N. et al. [Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care]. *Zhurnal неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова*. 2020; 120 (6): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617 (in Russian).
 18. Bubnova M.G., Persyanova-Dubrova A.L., Lyamina N.P., Aronov D.M. [Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches]. *CardioSomatika*. 2020; 11 (4): 6–14. DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570 (in Russian).

Received: March 10, 2022

Accepted for publication: July 10, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Хамитов Рустэм Фидиевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-52; e-mail: rhamitov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>)

Rustem F. Khamitov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-52; e-mail: rhamitov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>)

Соболева Екатерина Алексеевна — врач-пульмонолог медицинского реабилитационного отделения Государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Медико-санитарная часть № 1», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Марий Эл; тел.: (8362) 45-76-03; e-mail: pulmonolog.rme@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9889-9055>)

Ekaterina A. Soboleva, pulmonologist, Department of Medical Rehabilitation, Republic of Mari El Medical Unit No.1, Chief Freelance Pulmonologist, Ministry of Health of the Republic of Mari El; tel.: (8362) 45-76-03; e-mail: pulmonolog.rme@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9889-9055>)

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, его проверке и утверждении.

Authors Contribution

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. All authors made an equal substantial contribution to the concept of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.



Владимир Петрович Демихов (1916–1998) – выдающийся ученый-экспериментатор, биолог, один из основоположников мировой трансплантологии

Владимир Петрович Демихов родился 18 (29) июля 1916 г. на хуторе Кулики Новониколаевского уезда Царицынской губернии в семье крестьянина. Его отец, Петр Яковлевич, погиб в 1919 г., а мать, Доменика Александровна, дожила до глубокой старости; будучи портнихой, одна вырастила троих детей. Все они получили высшее образование.

В 1934 г. поступил на биологический факультет Воронежского государственного университета, на кафедру физиологии человека и животных. В 1938 г. в апреле на студенческой конференции университета доложил о создании первого в мире имплантируемого механического сердца и его апробации в эксперименте на животном (собаке). В 1938 г. переведен на V курс биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова.

21 февраля 1940 г. В.П.Демихов зачислен ассистентом на кафедру физиологии животных в Московский зоотехнический институт, где проводил опыты по гетеротопической пересадке сердца на сосуды шеи у теплокровных (кошек). В августе 1940 г. призван в ряды Красной армии.

В 1941–1945 гг. воевал на Западном фронте в медико-санитарных батальонах, одновременно занимаясь изучением патологической анатомии травматического шока. Так, В.П.Демихов определил закономерности распределения крови в организме в токсическую фазу, разработал метод тотального промывания желудочно-кишечного тракта при операциях на органах брюшной полости. В 1945 г. участвовал в штурме Кенигсберга, разгроме Квантунской армии на Дальневосточном фронте. Награжден орденом Отечественной войны II степени; медалями «За боевые заслуги», «За оборону Москвы», «За взятие Кенигсберга», «За победу над Германией», «За победу над Японией».

В 1945 г. В.П.Демихов заинтересовался вопросами трансплантации органов. В 1946 г. молодой ученый произвел первую в мире пересадку второго, дополнительного, сердца в грудную полость собаки.

В дальнейшем им было экспериментально апробировано около 40 схем пересадки сердца, в т. ч. с долями легкого. В 1946 г. В.П.Демихов впервые в мире произвел полную замену сердечно-легочного комплекса у собак, которые прожили после пересадки до 6 суток. В 1947 г. В.П.Демихов впервые в мире осуществил пересадку одного легкого без сердца на собаках.

В апреле 1947 г. В.П.Демиховым представлен доклад «Гомопластическая замена сердца и легких в эксперименте на собаках», затем ученый обратился в Президиум АМН СССР с просьбой поддержать его работы. События развивались стремительно: в мае 1947 г. последовало постановление Бюро Президиума АМН СССР: «Обеспечить за счет штатов и сметы Института клинической и экспериментальной хирургии АМН СССР тов. В.П.Демихова всем необходимым для продолжения его исследований», в июне В.П.Демихов зачислен младшим научным сотрудником экспериментально-хирургической лаборатории Института хирургии АМН СССР под руководством академика АМН СССР А.В.Вишневого, в июле началась экспериментальная разработка метода сохранения оживленных органов для пересадок, а уже осенью того же года – метода изолированного сердечно-легочного препарата для транспортировки сердца, легких и других органов с целью их последующей удаленной пересадки. В 1948 г. началась разработка методов ортотопической пересадки обеих почек, пересадки дополнительного изолированного сердца в обход левых отделов сердца собаки-реципиента, создания оригинального сердечно-легочного препарата с легочным и коронарным кругами кровообращения. В.П.Демихов при сотрудничестве с А.В.Швейковским начал эксперименты по пересадке печени. За работы по гомопластической пересадке второго, дополнительного сердца, сердца и легких в эксперименте на собаках в 1950 г. В.П.Демихову присуждена премия им. Н.Н.Бурденко АМН СССР. В 1951 г. В.П.Демиховым впервые в мире произведена полная замена сердца собаки на донорское. Широкое применение в клинической практике нашел разработанный В.П.Демиховым (1952) в эксперименте на собаках метод маммарно-коронарного шунтирования.

В марте 1953 г. при Институте хирургии им. А.В.Вишневого АМН СССР создана первая в мире лаборатория по пересадке органов под руководством В.П.Демихова. В 1954 г. В.П.Демихов и В.М.Горяйнов впервые в мире произвели пересадку второй головы собаке. Собаки с двумя головами жили до 29 суток. Началась разработка методов пересадки обеих нижних долей правого и левого легкого у собаки. Тогда же впервые осуществлена ортотопическая аллотрансплантация нижней половины тела на уровне диафрагмы со всеми органами брюшной полости, при этом щенки жили до 6 суток.

В 1955 г. В.П.Демиховым представлен доклад «Пересадка сердца и легких в эксперименте и способы предупреждения смерти во время операций на органах грудной клетки». В 1956 г. разработана и выполнена операция по соединению организмов двух собак с несовместимыми группами крови бедренными сосудами для преодоления реакции несовместимости.

Особенности и задачи организации обеспечения больных раком легких в период пандемии COVID-19 в российском регионе

В.Ю.Старцев^{1,2}, С.В.Голубев³ ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»: 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. «А»

³ Министерство здравоохранения и демографической политики Магаданской области: 685000, Россия, Магадан, ул. Пролетарская, 14

Резюме

Деятельность онкологической службы в Российской Федерации осложнилась в связи с развитием новой коронавирусной инфекции, вызванной *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2). Диагностика злокачественных новообразований легких (ЗНОЛ) ухудшилась, поскольку медицинские учреждения были переориентированы на противоэпидемический режим. Целью исследования явилась оценка особенностей оказания медицинской помощи при ЗНОЛ жителям Магаданской области (МагО) в период пандемии НКИ. **Материалы и методы.** На основании сведений из форм государственной статистической отчетности № 7 и № 35 проведен анализ данных по пациентам со ЗНОЛ, содержащихся в медицинских информационно-аналитических центрах МагО. Изучены материалы публикаций за 2019–2021 гг., собранные в базах данных *Medline*, *CrossRef*, *Pubmed* и *Scopus*. Определены общие проблемы онкологической службы МагО, обозначены пути решения. **Результаты.** В структуре заболеваемости ЗНО в 2014–2020 гг. у жителей МагО лидируют опухоли легких. В 2019 г. «грубый» показатель заболеваемости ЗНОЛ (58,8 на 100 тыс. населения; прирост относительно 2009 г. — +20,74 %) и относительная доля опухолей, выявленных в 2020 г. в локализованных стадиях, опережали средние значения по Российской Федерации. В 2018–2021 гг. показатель морфологической верификации ЗНОЛ и удельный вес такой патологии в запущенных стадиях продолжали расти, однако показатель одногодичной летальности ЗНО снизился. В 2021 г. низкодозная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки проведена 10,3 % жителей МагО (выявлено 10 (1,8 %) случаев ЗНОЛ). Локализованные ЗНОЛ определялись в 32,5 % случаев в 2021 г. (24,5 % — в 2020 г., 20,3 % — в 2019 г.). Распространение НКИ затруднило деятельность сотрудников онкослужбы МагО в связи с необходимостью дистанционно консультировать пациентов, проживающих вдали от регионального центра (Магадана). Констатируются недоукомплектованность лечебных учреждений оборудованием для низкодозной КТ, недостатки кадрового состава лечебно-профилактических учреждений, недостаточное использование возможностей химиотерапии в лечении пациентов с ЗНОЛ, а также проблемы паллиативной помощи больным с запущенными стадиями опухоли. **Заключение.** Основными проблемами онкологической службы МагО являются кадровый дефицит, недостаточная укомплектованность оборудованием и отсутствие единого информационного поля в лечебных учреждениях. Указанные проблемы специализированной медицинской помощи пациентам с ЗНОЛ предстоит решать сотрудникам регионального Министерства здравоохранения, научных школ и вузов страны.

Ключевые слова: активная выявляемость, злокачественные новообразования, Магаданская область, рак легких, паллиативная помощь, организация медицинской помощи, пандемия COVID-19, одногодичная летальность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Также авторы гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность представляемого материала.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Старцев В.Ю., Голубев С.В. Особенности и задачи организации обеспечения больных раком легких в период пандемии COVID-19 в российском регионе. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 705–715. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-705-715

Arrangement and objectives of providing patients with lung cancer with treatment during the COVID-19 pandemic in the Russian region

Vladimir Yu. Startsev^{1,2}, Sergey V. Golubev³ ✉

¹ Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Litovskaya 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

² Private University Saint-Petersburg Medico-Social Institute: Kondrat’evskiy pr. 72 lit. “A”, Saint-Petersburg, 195271, Russia

³ Ministry of Health and Demographic Policy of the Magadan Region: ul. Proletarskaya 14, Magadan, 685000, Russia

Abstract

The operation of the oncological services of the Russian Federation were complicated by the spread of the Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2, which worsened the diagnosis of lung cancer and led to the reorientation of medical institutions to the anti-epidemic mode.

The aim. To evaluate the features of providing medical care for lung cancer to residents of the Magadan Region during the pandemic of CoronaVirus Disease-19 (COVID-19). **Methods.** The analysis of the Magadan Region database on patients with lung cancer was carried out. The database is filled in with the information from state statistical reporting forms No.7 and No.35. General problems of the Magadan Region healthcare system were identified using materials of publications from the Medline, CrossRef, Pubmed and Scopus databases for 2019 – 2021; the potential solutions were also suggested. **Results.** The analysis of the incidence of malignant neoplasms in 2014 – 2020 yy. showed that lung tumors are in the lead among Magadan Region residents. The “rough” incidence rate of lung cancer in 2019 (58.8 per 100,000 inhabitants an increase from 2009 +20.74%) and the relative proportion of these tumors detected in 2020 in localized stages are ahead of the average values for the Russian Federation. In 2018 – 2021, the indicator of morphological verification of lung cancer and the proportion of advanced tumors continued to increase, but the one-year mortality rate was decreasing. In 2021, 10.3% of the residents of Magadan Region had low-dose computed tomography (CT) of the chest organs. 10 (1.8%) cases of lung cancer were detected. Localized lung cancer was detected in 32.5% of those cases (2020 – 24.5%, 2019 – 20.3%). The spread of the coronavirus infection has complicated work of the staff of the Magadan Region oncology service: remote medical consultations for patients living far from the regional center (Magadan) are to be developed. Insufficient number of low-dose CT machines in the medical institutions, understaffing in health facilities, insufficient use of chemotherapy in the treatment of patients with lung cancer, as well as problems of palliative care for patients with advanced stages of the tumor were identified. **Conclusion.** The main problems of the oncological service of the Magadan Region are the shortage of personnel, lack of equipment and the lack of a single information field in the medical institutions. These problems of specialized medical care for patients with lung cancer will have to be solved by the regional Ministry of Health, scientific schools, and universities.

Key words: active detection, malignant neoplasms, Magadan Region, lung cancer, palliative care, organization of medical care, COVID-19 pandemic, one-year mortality.

Conflict of interests. The authors confirm that they have no conflicts of interest. The authors also guarantee that the article contains all references to cited authors and publications required for by the current copyright law, as well as the results and facts which are used in the article and were obtained by other authors or organizations. The authors are responsible for the scientific content of the article and guarantee the originality of the submitted material.

Funding. The study had no sponsor support.

For citation: Startsev V.Yu., Golubev S.V. Arrangement and objectives of providing patients with lung cancer with treatment during the COVID-19 pandemic in the Russian region. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 705–715 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-705-715

В декабре 2019 г. в Ухане (Китай) из образцов тканей госпитализированных пациентов был впервые выделен *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2), ставший причиной новой коронавирусной инфекции. Для COVID-19 (*COroNaVirus Disease-2019*) характерно как бессимптомное, так и крайне тяжелое течение. Последнее может приводить к развитию вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смерти [1]. В период пандемии службы стационарной, амбулаторной и скорой медицинской помощи многих стран были перестроены для под нужды инфицированных пациентов с разной степенью поражения легочной ткани, а плановая стационарная помощь приостановилась [2].

Ежегодно во всем мире регистрируется до 2 млн новых случаев злокачественных новообразований легких (ЗНОЛ) [3], а показатели выживаемости при этой патологии остаются низкими. Для подобных процессов в легких на ранней стадии характера скудная симптоматика, и, тем не менее, своевременная диагностика поражения легочной ткани имеет решающее значение [4–6]. Число выявленных случаев запущенной карциномы снижается, однако частота ЗНОЛ с агрессивным течением и неблагоприятным исходом остается высокой [7].

К симптомам COVID-19 относят кашель (57,6 %), одышку (45,6 %) и кровохарканье (5 %): подобные проявления встречаются и на ранней стадии опухолевого процесса в легких, что усложняет диагностику [8, 9]. Оказание онкологической помощи в период пандемии создает серьезные проблемы, в т. ч. по причине сходства клинической картины ЗНОЛ и пневмонии, вторичной по отношению к COVID-19 [10]. Кроме того, пациенты постоянно подвержены риску инфицирования, из-за чего вынуждены избегать визита к врачу-онкологу [11].

Z.Zheng et al. свидетельствуют, что ЗНОЛ зачастую выявляются в старшем возрасте. У потенциальных / бывших курильщиков или людей с высоким уровнем сопутствующих заболеваний возрастает риск заражения COVID-19, что затрудняет им доступ к специализированной медицинской помощи при онкопатологии легких [12, 13].

С марта 2020 г. в научной литературе появилось много сообщений о несвоевременном выявлении ЗНОЛ, росте одногодичной летальности у пациентов и о сокращении количества направлений к онкологам с подозрением на опухоль [6]. Вопросы диагностики, лечения и диспансеризации пациентов со ЗНОЛ, впервые выявленных в 2020–2021 гг. представляют научно-практический интерес, учитывая схожесть проявлений ЗНО и COVID-19 и особенности работы врачей в условиях особого противоэпидемического контроля.

Целью исследования явилась оценка оказания медицинской помощи лицам со ЗНОЛ в отдельном регионе Дальневосточного Федерального округа – Магаданской области (МагО) во время пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Проведен анализ действующей базы данных по ЗНОЛ в Магаданской области (МагО). Сведения получены из форм государственной статистической отчетности № 7 и № 35. Также изучены базы данных Медицинского информационно-аналитического центра МагО. Кроме того, исследованы публикации по теме исследования, содержащиеся в базах данных *Medline*, *Cross-Ref*, *Pubmed* и *Scopus*. Определены общие проблемы онкологической службы региона и задачи персонала лечебных учреждений по оказанию медицинской помощи пациентам с ЗНОЛ, обозначены пути решения.

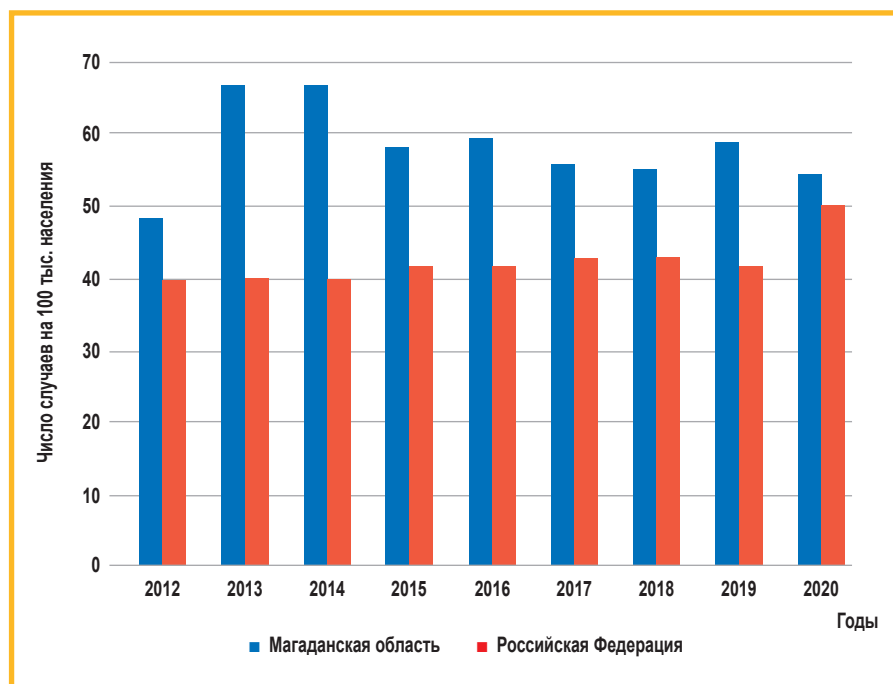


Рисунок. Распространенность злокачественных новообразований легких в Магаданской области и Российской Федерации в 2012–2020 гг.

Figure. The prevalence of lung cancer in the Magadan region and in the Russian Federation in 2012 – 2020

Результаты

Общая характеристика медико-статистических показателей

Согласно данным за 2020 г. наиболее распространенными формами онкопатологии пациентов в МагО были ЗНОЛ, опухоли молочной железы и колоректальный рак: 13,4; 11,1 и 9,5 % соответственно от общего числа зарегистрированных случаев. «Грубый» показатель заболеваемости ЗНОЛ в 2019 г. находился на уровне 58,8 на 100 тыс. населения. По отношению к показателям 2009 г. (48,7 на 100 тыс. населения) прирост в 2019 г. составил +20,74 %, что опережает средние значения по Российской Федерации (РФ) – 441,3 и 436,1 на 100 тыс. населения в 2009 г. и 2019 г. соответственно [14]. Различия региональных и федеральных данных за 2012–2020 гг. представлены на рисунке.

Качество ранней диагностики ЗНОЛ в МагО выросло: в 2020 г. абсолютное число пациентов с впервые выявленными опухолями I–II стадий увеличилось на 35 % по сравнению с 2019 г., что свидетельствует об активном проведении низкодозной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки для исключения COVID-19 (табл. 1).

В МагО относительная доля выявленных в 2020 г. случаев ЗНОЛ на ранних, потенциально курябельных

стадиях (35,6 %) несколько выше, чем в целом по РФ (30 %) [14]. В соответствии с расчетами стандартизованных показателей определена наиболее распространенная нозология ЗНО у мужского и женского населения региона (табл. 2).

Для указанных локализаций не получено достоверное значение удельного веса случаев ЗНОЛ по годам наблюдения. При анализе данных с использованием метода Клоппера–Пирсона, несмотря на имеющиеся различия показателей, их доверительные интервалы перекрываются, т. е. различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

В 2018–2021 гг. показатель морфологической верификации ЗНОЛ, как и удельный вес данной патологии в IV стадии продолжали расти (табл. 3).

Критерием улучшения диагностики ЗНОЛ служит показатель одногодичной летальности, имеющий тенденцию к снижению за 2018–2021 гг. (см. табл. 3). В 2019–2020 гг. по количеству летальных исходов (17,2 %), к которым привели ЗНОЛ, регион МагО оказался на 2-м месте в РФ, опережая средние показатели по Дальневосточному федеральному округу (16,7 %) и по стране в целом (16,4 %). Среди основных причин смертности в МагО онкологические заболевания находятся на 4-м месте, причем ЗНОЛ преобладают (36,8 на 100 тыс. населения).

Таблица 1
Удельный вес пациентов со злокачественными новообразованиями легких I–II стадий, выявленных в МагО в 2014–2020 гг.; %

Table 1
The proportion of patients with lung cancer in localized (I–II) stages diagnosed in the Magadan region in 2014 – 2020; %

Годы	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Удельный вес пациентов	25,9	26,5	21,0	15,2	22,0	23,2	35,6

Примечание: ЗНОЛ – злокачественные новообразования легких.

Таблица 2
Локализация злокачественных новообразований легких у населения Магаданской области; %

Table 2
Localizations of some cancer among Magadan region population; %

Нозологическая единица по МКБ-10	Год наблюдения											
	2016		2017		2018		2019		2020		2021*	
	Пол, %											
	мужской	женский	мужской	женский	мужской	женский	мужской	женский	мужской	женский	мужской	женский
Легкие	73,31	19,15	70,29	9,29	68,04	31,16	68,96	15,01	60,84	12,17	55,32	15,46
Молочная железа	–	67,93	–	66,85	–	68,87	–	57,55	–	53,85	–	43,95
Шейка матки	–	46,84	–	46,5	–	47,11	–	48,5	–	22,29	–	11,26

Примечание: МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра; * – за 9 мес. 2021 г.

Note: *, for 9 months of 2021.

Таблица 3
Показатели диагностики злокачественных новообразований легких, выявленных в Магаданской области в 2017–2021 гг.; %

Table 3
Diagnosis of lung cancer in the Magadan region in 2017 – 2021; %

Год	Число случаев ЗНОЛ							Летальность на 1-м году с момента постановки диагноза
	зарегистрировано, без учетных посмертно	подтверждено морфологически	на стадии заболевания					
			I	II	III	IV	не установлено	
2017	66	89,4	6,1	9,1	31,8	53,0	0,0	48,4
2018	68	80,9	8,8	13,2	27,9	50,0	0,0	57,1
2019	69	82,6	11,6	11,6	20,3	55,1	1,4	46,9
2020	59	88,1	16,9	18,6	11,9	52,5	0,0	40,6
2021	42	90,5	11,9	19,1	16,7	52,3	0,0	36,7

Примечание: ЗНОЛ – злокачественные новообразования легких.

Скрининг злокачественных новообразований легких (СРЛ)

В рамках скрининга рака легкого (СРЛ) за 7 мес. 2021 г. среди населения МагО, независимо от перенесенного COVID-19, проводились низкодозная КТ

легких. Охвачено 538 человек, выявлено 10 случаев ЗНОЛ (табл. 4).

При 20%-ной оснащенности КТ-аппаратурой медицинских учреждений МагО за 7 мес. 2021 г. в 32,5 % случаев выявлены ЗНОЛ на локализованных стадиях

Таблица 4
Результаты проведения низкодозной компьютерной томографии легких среди населения Магаданской области в 2021 г.; n

Table 4
Results of low-dose computed tomography of the lungs among the population of the Magadan region in 2021; n

Категория пациентов	Число пациентов		ЗНО	
	всего	прошедшие КТ	легкие	другая локализация
Курящие пациенты в возрасте > 50 лет, в т. ч.:	3 179	230	8	42
• бывшие курильщики со стажем курения > 10 лет	874	107	1	25
Занятые на производстве с вредными условиями труда, в т. ч.:	1 338	112	0	1
• проработавшие > 10 лет	196	26	0	0
Имеющие ≥ 3 случаев ЗНОЛ в семейном анамнезе	6	1	0	0
Состоящие на диспансерном учете по поводу ХОБЛ	298	94	1	40
Итого по всем медицинским организациям	5 891	570	10	108

Примечание: ЗНО – злокачественные новообразования; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

(для сравнения: в 2020 г. — 24,5 %, в 2019 г. — 20,3 %) (см. табл. 4).

До начала пандемии в ходе использования низкодозной КТ при СРЛ особое внимание уделяли пациентам пожилого возраста и людям из уязвимых социально-экономических групп [15]. Так, в Англии за 6 лет несколько пилотных проектов СРЛ включены в программу «Проверка здоровья легких» (*Lung Health Check*) [16]. При распространении COVID-19 в отношении данной практики возникли вопросы. Должен ли проводиться СРЛ в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения? Если да, то каким образом? Или следует лечить пациентов с выявленными случаями ЗНО, продолжая готовиться к новым волнам коронавирусной инфекции?

P.J. Mazzone et al. предлагают отложить ежегодный СРЛ, утверждая, что на период пандемии можно отказаться от наблюдения неопределенных «узлов» легочной ткани, или ЗНО в стадии I [17]. По мнению других экспертов, при сохранении прежних факторов риска опухоль легочной ткани разрастается слишком быстро, а COVID-19 усугубляет ситуацию, т. к. повышается вероятность смерти от сердечно-сосудистой патологии [18].

В 2020–2021 гг. профилактические медицинские осмотры проводились в МагО с отставанием от плановых показателей: отмечено снижение охвата осмотрами граждан старше трудоспособного возраста, включая диспансеризацию (в 2017 г. — 20,7 %, в 2020 г. — всего 8,3 % при запланированных 13,5 %). Причина может заключаться в том, что пациенты реже посещали врача из-за страха заразиться COVID-19 в общественных местах, а в медицинских учреждениях не хватало боксированных помещений для сортировки пациентов с COVID-19.

Существует множество вопросов, связанных с проведением СРЛ в МагО. Чтобы снизить вероятность инфицирования COVID-19, необходимо регламентировать участие пациентов в скрининге, разработав для них информационные материалы. Многие медицинские учреждения находятся на значительном расстоянии друг от друга, поэтому необходима возможность направлять больных к специалистам по телефону или через Интернет.

Требования эпидемиологического контроля и социального дистанцирования значительно ограничивают возможности СРЛ. Чрезвычайно важная оценка функции легких и бронхоскопия с эндоскопической биопсией бронхиальной ткани. При COVID-19 могут имитироваться лучевые проявления пневмонита, связанного с проводимой химио- или иммунотерапией, что еще больше усложняет оценку результатов обследования. Бронхоскопия помогает дифференцировать эти состояния, но относительно противопоказана при подозрении на COVID-19, поэтому врачебные комиссии рекомендуют проведение терапии без верификации опухоли. Внедряются процедуры инфекционного контроля, требующие предварительного тестирования на COVID-19; сокращается перечень диагностических процедур (спирометрия и низкодозная КТ могут быть отложены) [19].

Большую часть низкодозной КТ можно выполнять на мобильных станциях, направляя результаты специалистам регионального или федерального центра, что, вероятно, приведет к увеличению сроков диагностики.

Сотрудники, участвующие в проведении СРЛ (регистраторы, медицинские сестры, врачи-рентгенологи, радиологи, пульмонологи), испытывают значительное физическое и психоэмоциональное напряжение. При обнаружении инфицирования COVID-19 или выявлении пациента с реконвалесценцией заболевания они незамедлительно оповещают инфекционную службу и переводят пациента в стационар. В целом организация СРЛ нуждается в обновлении алгоритма.

Дистанционное консультирование пациентов

Врачи-кардиологи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Магаданская областная больница» проводят дистанционные медицинские консультации (ДМК) на основе телемедицинских технологий для всех пациентов с ишемической болезнью сердца. Подобный вариант помощи лицам со ЗНО пока не освоен.

ДМК позволяют улучшить отношения между врачом и пациентом, обеспечить непрерывность медицинской помощи и повысить удовлетворенность пациентов. *D.Jones et al.*, а также *Sud A.* отмечают, что некоторые пациенты неохотно говорят по телефону о проблемах со здоровьем, в т. ч. о симптомах ЗНО [20, 21]. Крайне важно организовать безопасную передачу данных между врачами и пациентами с использованием прямого обмена текстовыми сообщениями и цифрового доступа к персонализированному принятию решений [19, 22]. Совершенствование взаимодействия между медицинскими работниками разных учреждений важно для первичной и стационарной медицинской помощи, включая электронные консультации.

Распространение COVID-19 привело к тому, что ДМК становятся новым стандартом общения, с проблемами им проблемами невербального характера, и охватывают пациентов и членов их семей, независимо от географического положения [22]. ДМК открывают возможности для участия специалистов округов МагО (среднее расстояние от Магадана до округов региона — > 320 км) без значительных затрат на перемещение.

Специализированное лечение

Удельный вес пациентов со ЗНОЛ, находящихся под диспансерным наблюдением в МагО ≥ 5 лет в 2019–2021 гг. составил соответственно 27,6; 32,6 и 34,7 %, что свидетельствует о растущем качестве специализированной терапии (табл. 5).

Преимущественным вариантом медицинской помощи пациентам со ЗНОЛ в 2017–2021 гг. были хирургический или комбинированный методы лечения (табл. 6).

Таблица 5
Сведения о пациентах со ЗНОЛ, состоящих на учете в Магаданском областном онкологическом диспансере в 2017–2021 гг.

Table 5
Characteristics of patients with lung cancer registered with the Magadan Regional Cancer Dispensary in 2017 – 2021

Год	Взяты на учет с впервые установленным диагнозом ЗНОЛ	В т. ч. выявлены активно, %	Находились на учете на конец года		Из них ≥ 5 лет		Индекс накопления контингентов
			<i>n</i>	на 100 тыс. населения	<i>n</i>	доля от состоящих на учете, %	
2017	63	20,6	130	89,1	43	33,1	2,1
2018	64	29,7	127	87,7	37	29,1	2,0
2019	64	20,3	140	98,1	39	27,6	2,2
2020	49	24,5	129	91,7	46	32,6	2,6
2021	40	47,5	143	102,8	51	34,7	3,4

Примечание: ЗНОЛ – злокачественные новообразования легких.

Таблица 6
Радикальное лечение пациентов со ЗНОЛ, впервые зарегистрированных в Магаданской области в 2017–2021 гг.

Table 6
Radical treatment of patients with lung cancer who were initially registered in the Magadan region in 2017 – 2021

Год наблюдения	Пациенты со ЗНОЛ, выявленными в отчетном году, радикальное лечение которых:				В том числе с использованием методов:				
	закончено в отчетном году, <i>n</i>	доля от впервые выявленных, %	будет продолжено, <i>n</i>	доля от впервые выявленных, %	хирургического, %	лучевого, %	лекарственного, %	комбинированного (кроме химиолучевого), %	химиолучевого, %
2017	17	25,8	3	4,5	35,3	0	0	47,1	17,6
2018	12	17,6	9	13,2	75,0	8,3	0	16,7	0
2019	24	34,8	3	4,3	45,8	8,3	0	33,3	12,5
2020	19	32,2	2	3,4	47,4	0	0	52,6	0
2021*	5	12,5	6	15,0	60,0	0	0	40,0	0

Примечание: * – за 8 месяцев отчетного 2021 г.

Note: *, for 8 months of 2021 reporting year.

Благодаря качеству специализированной помощи снизилась одногодичная летальность и повысилось число пациентов с ЗНОЛ, наблюдаемых ≥ 5 лет. В 2019 г. радикальные операции выполнены 12 пациентам, в 2020 г. – 16 больным, в 2021 г. – 20 лицам со ЗНОЛ. В 2020 г. комбинированная терапия проведена 14 (60,9 %) пациентам со ЗНОЛ, а симптоматическая терапия – 9 (39,1 %) больным с диссеминированным процессом. Лекарственное лечение отсутствовало.

В европейских клиниках в марте–апреле 2020 г. возникла проблема недостаточных мощностей в подразделениях интенсивной терапии, что повлияло на хирургическое лечение ЗНОЛ. Большинство плановых операций были отменены, а хирургический персонал проходил обучение в отделениях интенсивной терапии и анестезиологии.

Вопросы безопасности торакальной хирургии в период пандемии актуальны. В серии хирургических вмешательств во время инкубационной фазы COVID-19 (*n* = 35) определен 20%-ный уровень смертности пациентов со ЗНОЛ, что вызывает серь-

езные опасения [23]. В исследовании *CovidSurg Cohort* (52 000 пациентов со ЗНОЛ из 1 032 центров 88 стран), проведенном в 2020 г., отмечена наиболее высокая послеоперационная смертность (42,9 %) на фоне COVID-19 [24].

В период пандемии изменилась организация системного противоопухолевого лечения, несмотря на противоречивые данные о влиянии полихимиотерапии (ПХТ) на тяжесть и исход COVID-19. При однофакторном анализе исследования TERAVOLT (*Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration*) констатированы повышенная вероятность смерти от COVID-19 у пациентов со ЗНОЛ после ПХТ (относительный риск (ОР) – 1,71) и 48-кратное возрастание риска смерти от COVID-19 у тех, кто получал ПХТ в предшествующие 3 мес. [25]. При многофакторном анализе повышение риска смерти в TERAVOLT не определено (ОР – 1,04) [26].

Сотрудники Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (США) провели ретроспективное исследование с участием 102 пациентов со ЗНОЛ и COVID-19. Показано, что коронави

русная инфекция привела к госпитализации и стала причиной смерти 62 и 25 % больных соответственно, однако проведение ПХТ не влияло на тяжесть состояния [27]. Во многих странах приняты меры для ограничения ПХТ и минимизации посещения стационара. Так, у 49 % пациентов со ЗНОЛ (немелкоклеточный рак; положительный результат анализа на рецептор PD-L1) 1-ю линию ПХТ заменяют на иммунотерапию с 1 агентом, при этом с учетом доказательств вероятной эквивалентной эффективности [28]. При ЗНОЛ по-прежнему применяется таргетная терапия, однако цикл увеличивается: например, больные получают пембролизумаб в течение 6 нед. вместо трех.

Согласно рекомендациям Королевского колледжа хирургов (*Royal College of Physicians*, Великобритания) и Общества кардиоторакальной хирургии Великобритании и Ирландии (*Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland*), необходимо инструктировать пациентов со ЗНОЛ о важности лечения COVID-19, а при выявленном инфицировании SARS-CoV-19 следует изолировать таких больных на 14 дней. После получения результатов мазка за 48 ч надо провести телефонный опрос пациентов, чтобы оценить симптоматику и убедиться в соблюдении инструкций по самоизоляции. Такие меры позволяют распределять пациентов перед поступлением в больницу, чтобы избежать заражения. Эта практика подтверждена данными исследования *CovidSurg*, в котором изучались результаты лечения 9 171 лица со ЗНОЛ [29].

Специалисты британского Фонда рака легких им. Роя Кастла (*Roy Castle Lung Cancer Foundation*) указывают на значительное влияние информирования пациентов со ЗНОЛ после их изоляции [30]. Дифференциация пациентов со ЗНОЛ по типу психосоциальной травмы после пандемии COVID-19 может стать перспективной областью медицинских исследований.

Роль службы паллиативной помощи

Паллиативную помощь пациентам со ЗНОЛ в МагО оказывают в поликлинике Магаданской областной больницы. Этим занимаются сотрудники специального подразделения. Однако отдельной службы паллиативной помощи (СПП) в регионе нет.

В 2020–2021 гг. вопрос создания СПП, в т. ч. для пациентов с запущенными ЗНОЛ, стоял особенно остро. Чтобы снизить риск перекрестного заражения, сотрудники стационаров, диспансеров и хосписов Европы и Азии уменьшили число личных контактов пациентов и частоту госпитализации, организовав ДМК [31]. В Англии внедряются дистанционные школы для пациентов со ЗНОЛ: больные изучают программы, позволяющие справляться с одышкой, а также снижать выраженность ОРДС, тревогу и депрессию [32, 33].

По результатам онлайн-опроса, проведенного в США в период COVID-19, отмечен высокий уровень стресса и опасений у пациентов с запущенными ЗНО, в т. ч. при посттравматическом стрессовом расстройстве [34]. Согласно рекомендациям Американского

общества клинических онкологов (*American Society of Clinical Oncology*), важно изучать и документировать предпочтения пациентов в ходе наблюдения [35, 36]. Больным ЗНОЛ последних стадий доступны инновационные методы СПП, однако требуется особый подход к лицам старшего возраста с обилием сопутствующих заболеваний, низкими баллами по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) и неблагоприятным социально-экономическим статусом. Высококачественная паллиативная помощь пациентам со ЗНОЛ должна оставаться приоритетной в деятельности онкологической службы МагО и других регионов РФ. Требуется разработка планов действий в этом направлении.

Обсуждение

Популяционные данные о влиянии COVID-19 на развитие ЗНОЛ пока не опубликованы. Исследования до начала пандемии показали, что зачастую такие симптомы, как изнурительный кашель, одышка и усталость, ошибочно связываются с иными проблемами со здоровьем и не принимаются во внимание [37, 38], особенно у людей с сопутствующими респираторными заболеваниями [39].

Конфликт проявлений ЗНОЛ и COVID-19 приводит к тому, что начальные симптомы рака могут быть проигнорированы, а специализированная медицинская помощь – не оказана. Лица из социально неблагополучных групп населения и активные курильщики далеко не всегда обращаются к врачу при неспецифических проявлениях, особенно если живут далеко от лечебного учреждения [40, 41]. Важно учитывать эти обстоятельства при организации онкологической помощи в любом регионе.

A.Lai et al. констатировали печальную статистику в Великобритании: 1 000 диагностированных случаев ЗНОЛ и > 450 ежедневных смертей от ЗНО, включая около 100 летальных исходов от ЗНОЛ. Авторы сделали вывод о превышении уровня смертности от онкологических заболеваний легких, косвенно связанных с COVID-19 [42].

Пандемия серьезно повлияла на этапность диагностики и стратегии лечения ЗНОЛ. Требуется последовательный алгоритм действий клинических онкологов для оценки субклинических проявлений ЗНОЛ и диагностических мероприятий, особенно если существует риск развития агрессивной опухоли. Персоналу лечебных учреждений следует обеспечить пациентам психологический комфорт. Эпидемиологам и врачам-онкологам необходимо объединить усилия, чтобы свести к минимуму влияние COVID-9 на результат лечения онкопациентов. Также стоит изучать и использовать опыт зарубежных коллег.

Чтобы усовершенствовать медицинскую помощь пациентам со ЗНОЛ, следует развивать следующие ключевые направления:

- информирование больных о клинических проявлениях, а также о безопасности и об открытости обращений за медицинской помощью;

- техническое обеспечение ДМК с помощью видео- и онлайн-сервисов;
- использование сортировочных пунктов в медицинских учреждениях (фельдшерско-акушерских пунктах, амбулаториях, районных больницах);
- разработка врачами-клиницистами информационных проспектов о симптоматике ЗНОЛ и COVID-19, об использовании низкодозной КТ и медицинских средств индивидуальной защиты;
- формирование интерфейса интернет-ресурсов для взаимодействия служб системы здравоохранения, с доступом к клиническим рекомендациям;
- содействие использованию срочных направлений при подозрении на ЗНОЛ и организация удаленного доступа к визуализации результатов лучевой диагностики;
- возобновление СРЛ [43].

Наибольший научно-практический интерес для врачей-онкологов МагО представляют разработка мероприятий по организации ДМК, переоснащение округов региона (укомплектование оборудованием для низкодозной КТ), централизованная оценка результатов обследования, расширение возможностей лекарственной терапии, формирование СПП и организация психологической поддержки пациентов с запущенными ЗНОЛ.

В регионе увеличился контингент пациентов со ЗНОЛ, находящихся на диспансерном наблюдении ≥ 5 лет, и снизился уровень одногодичной летальности при этой патологии, что свидетельствует об улучшении качества медицинской помощи таким больным. При стабилизации уровня заболеваемости и смертности от ЗНОЛ необходимо совершенствовать организационно-технологические возможности онкологической службы МагО.

Заключение

Расходы на оказание медицинской помощи больным ЗНО в МагО за последние годы выросли. Низкая плотность населения в большинстве округов региона, значительные (> 320 км) расстояния между населенными пунктами и их удаленность от регионального центра (Магадан) требуют особых условий функционирования системы здравоохранения МагО.

Неблагополучная ситуация с оказанием медицинской помощи жителям региона при ЗНОЛ обусловлена не только распространением НКИ в 2020–2021 гг. К проблемам системы здравоохранения МагО отнесены нерешенные задачи кадрового обеспечения лечебно-профилактических учреждений, в т. ч. морфологической службы региона, отсутствие единого информационного поля системы здравоохранения области и ряд других. Широкое использование низкодозной КТ легких в период пандемии COVID-19, несомненно, улучшило выявляемость ЗНОЛ.

Проблемы специализированной медицинской помощи пациентам с ЗНОЛ продолжают решать сотрудники регионального Министерства здравоохранения с использованием федеральной программы «Единая система онкологической помощи». Темпы

распространенности COVID-19 в России снижаются медленно, и алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при ЗНОЛ следует скорректировать во всех регионах страны. Содержание практических мероприятий в клинической онкологии должно меняться с учетом текущих проблем, обусловленных COVID-19.

Литература

1. 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.
2. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
4. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1023–1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
5. Arnold M., Rutherford M. J., Bardot A. et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (11): 1493–1505. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30456-5.
6. NHS England. Monthly provider based data and summaries. England; 2020. Available at: <https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/cancer-waiting-times/monthly-prov-cwt>. [Accessed: August 14, 2021].
7. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10241): 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
8. Swann R., McPhail S., Witt J. et al. Diagnosing cancer in primary care: results from the National Cancer Diagnosis Audit. *Br. J. Gen. Pract.* 2018; 68: e63–72. DOI: 10.3399/bjgp17X694169.
9. Majeed A., Maile E.J., Bindman A.B. The primary care response to COVID-19 in England's National Health Service. *J. R. Soc. Med.* 2020; 113 (6): 208–210. DOI: 10.1177/0141076820931452.
10. 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.
11. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (3): 335–337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
12. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81: e16–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
13. GOV.UK. Guidance on shielding and protecting people who are clinically extremely vulnerable from COVID-19. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19> [Accessed: September 11, 2021].
14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. Доступно на: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el.-versiya.pdf>
15. Ali N., Lifford K. J., Carter B. et al. Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening: a mixed methods analysis of the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *BMJ Open*. 2015; 5 (7): e008254. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008254.
16. Crosbie P.A., Balata H., Evison M. et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax*. 2019; 74 (4): 405–409. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211377.

17. Mazzone P.J., Gould M.K., Arenberg D.A. et al. Management of lung nodules and lung cancer screening during the COVID-19 pandemic: CHEST expert panel report. *Chest*. 2020; 158 (1): 406–415. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.020.
18. Chung R.Y., Dong D., Li M.M. Socioeconomic gradient in health and the COVID-19 outbreak. *BMJ*. 2020; 369: m1329. DOI: 10.1136/bmj.m1329.
19. British Thoracic Society. COVID-19: information for the respiratory community. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community> [Accessed: September 09, 2021].
20. Jones D., Neal R. D., Duffy S.R. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the symptomatic diagnosis of cancer: the view from primary care. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (6): 748. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30242-4.
21. Sud A., Torr B., Jones M.E. et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (8): 1034–1044. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30392-2.
22. Maconachie R., Mercer T., Navani N. et al. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019; 364: 11049. DOI: 10.1136/bmj.11049.
23. Lei S., Jiang F., Su W. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020; 21: 100331. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100331.
24. NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery. About COVIDSurg. Available at: <https://globalsurg.org/covidsurg> [Accessed: September 09, 2021].
25. Albiges L., Foulon S., Bayle A. et al. Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nat. Cancer*. 2020; 1 (10): 965–975. DOI: 10.1038/s43018-020-00120-5.
26. Horn L., Whisenant J.G., Torri V. et al. Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *Am. Soc. Clin. Oncol*. 2020; 38 (18, Suppl.): LBA111. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA111.
27. NHS England Interim treatment change options during the COVID-19 pandemic, endorsed by NHS England Interim treatment change options during the COVID-19 pandemic, endorsed by NHS England. Available at: https://www.genesciscare.com/content/dam/pdfs/uk/UK_interim-treatment-change-options-during-the-covid-19-pandemic-endorsed-by-nhs-england-pdf-8715724381.pdf [Accessed: September 09, 2021].
28. Faivre-Finn C., Fenwick J.D., Franks K.N. et al. Reduced fractionation in lung cancer patients treated with curative-intent radiotherapy during the COVID-19 pandemic. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2020; 32 (8): 481–489. DOI: 10.1016/j.clon.2020.05.001.
29. Kasivisvanathan V., Lindsay J., Rakshani-Moghadam S. et al. A cohort study of 30 day mortality after non-emergency surgery in a COVID-19 cold site. *Int. J. Surg*. 2020; 84: 57–65. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.10.019.
30. Ironmonger L., Ohuma E., Ormiston-Smith N. et al. An evaluation of the impact of large-scale interventions to raise public awareness of a lung cancer symptom. *Br. J. Cancer*. 2015; 112 (1): 207–216. DOI: 10.1038/bjc.2014.596.
31. Chou Y.C., Yen Y.F., Feng R.C. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the utilization of hospice care services: a cohort study in Taiwan. *J. Pain Symptom Manage*. 2020; 60 (3): e1–6. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.07.005.
32. Brighton L.J., Miller S., Farquhar M. et al. Holistic services for people with advanced disease and chronic breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019; 74 (3): 270–281. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211589.
33. Johnson H., Brighton L., Clark J. et al. Experiences, concerns and priorities for palliative care research during the COVID-19 pandemic: a rapid virtual stakeholder consultation with people affected by serious illness in England. London: King's College London; 2020. DOI: 10.18742/pub01-034.
34. Miaskowski C., Paul S. M., Snowberg K. et al. Stress and symptom burden in oncology patients during the COVID-19 pandemic. *J. Pain Symptom Manage*. 2020; 60 (5): e25–34. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.08.037.
35. Marron J.M., Joffe S., Jagsi R. et al. Ethics and resources scarcity: ASCO recommendations for the oncology community during the COVID-19 pandemic. *J. Clin. Oncol*. 2020; 38 (19): 2201–2205. DOI: 10.1200/JCO.20.00960.
36. Higginson I., Murtagh F., Preston N. et al. Improving palliative care for people affected by the COVID-19 pandemic by sharing learning the National and International response. Available at: <https://www.kcl.ac.uk/cicelysaunders/research/evaluating/covpall-study/covpall-rehab> [Accessed: September 10, 2021].
37. Birt L., Hall N., Emery J. et al. Responding to symptoms suggestive of lung cancer: a qualitative interview study. *BMJ Open Respir. Res*. 2014; 1 (1): e000067. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000067.
38. Hannaford P.C., Thornton A.J., Murchie P. et al. Patterns of symptoms possibly indicative of cancer and associated help-seeking behaviour in a large sample of United Kingdom residents – The USEFUL study. *PLoS ONE*. 2020; 15 (1): e0228033. DOI: 10.1371/journal.pone.0228033.
39. Cunningham Y., Wyke S., Blyth K. G. et al. Lung cancer symptom appraisal among people with chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative interview study. *Psychooncology*. 2019; 28 (4): 718–725. DOI: 10.1002/pon.5005.
40. Quaife S.L., Marlow L.A.V., Mc Ewen A. et al. Attitudes towards lung cancer screening in socioeconomically deprived and heavy smoking communities: informing screening communication. *Health Expect*. 2017; 20 (4): 563–573. DOI: 10.1111/hex.12481.
41. McCutchan G., Smits S., Ironmonger L. et al. Evaluation of a national lung cancer symptom awareness campaign in Wales. *Br. J. Cancer*. 2020; 122 (4): 491–497. DOI: 10.1038/s41416-019-0676-2.
42. Lai A. G., Pasea L., Banerjee A. et al. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10 (11): e043828. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043828.
43. Round Th., L'Esperance V., Bayly J. et al. COVID-19 and the multidisciplinary care of patients with lung cancer: an evidence-based review and commentary. *Br. J. Cancer*. 2021; 125 (5): 629–640. DOI: 10.1038/s41416-021-01361-6.

Поступила: 20.09.21
Принята к печати: 16.08.22

References

1. 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.
2. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
4. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1023–1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
5. Arnold M., Rutherford M. J., Bardot A. et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (11): 1493–1505. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30456-5.
6. NHS England. Monthly provider based data and summaries. England; 2020. Available at: <https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/cancer-waiting-times/monthly-prov-cwt/> [Accessed: August 14, 2021].
7. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10241): 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
8. Swann R., McPhail S., Witt J. et al. Diagnosing cancer in primary care: results from the National Cancer Diagnosis Audit. *Br. J. Gen. Pract*. 2018; 68: e63–e72. DOI: 10.3399/bjgp17X694169.

9. Majeed A., Maile E.J., Bindman A.B. The primary care response to COVID-19 in England's National Health Service. *J. R. Soc. Med.* 2020; 113 (6): 208–210. DOI: 10.1177/0141076820931452.
10. 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.
11. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (3): 335–337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
12. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81: e16–e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
13. GOV.UK. Guidance on shielding and protecting people who are clinically extremely vulnerable from COVID-19. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19> [Accessed: September 11, 2021].
14. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., eds. [Situation with oncological care in the Russian Federation in 2019]. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el.-versiya.pdf> (in Russian).
15. Ali N., Lifford K. J., Carter B. et al. Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening: a mixed methods analysis of the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *BMJ Open.* 2015; 5 (7): e008254. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008254.
16. Crosbie P.A., Balata H., Evison M. et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax.* 2019; 74 (4): 405–409. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211377.
17. Mazzone P.J., Gould M.K., Arenberg D.A. et al. Management of lung nodules and lung cancer screening during the COVID-19 pandemic: CHEST expert panel report. *Chest.* 2020; 158 (1): 406–415. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.020.
18. Chung R.Y., Dong D., Li M.M. Socioeconomic gradient in health and the covid-19 outbreak. *BMJ.* 2020; 369: m1329. DOI: 10.1136/bmj.m1329.
19. British Thoracic Society. COVID-19: information for the respiratory community. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community> [Accessed: September 09, 2021].
20. Jones D., Neal R. D., Duffy S.R. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the symptomatic diagnosis of cancer: the view from primary care. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): 748. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30242-4.
21. Sud A., Torr B., Jones M.E. et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (8): 1034–1044. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30392-2.
22. Maconachie R., Mercer T., Navani N. et al. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019; 364: 11049. DOI: 10.1136/bmj.11049.
23. Lei S., Jiang F., Su W. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EclinicalMedicine.* 2020; 21: 100331. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100331.
24. NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery. About CovidSurg. Available at: <https://globalsurg.org/covidsurg> [Accessed: September 09, 2021].
25. Albiges L., Foulon S., Bayle A. et al. Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nat. Cancer.* 2020; 1 (10): 965–975. DOI: 10.1038/s43018-020-00120-5.
26. Horn L., Whisenant J.G., Torri V. et al. Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2020; 38 (18, Suppl.): LBA111. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA111.
27. NHS England Interim treatment change options during the COVID-19 pandemic, endorsed by NHS England Interim treatment change options during the COVID-19 pandemic, endorsed by NHS England. Available at: https://www.genescare.com/content/dam/pdfs/uk/UK_interim-treatment-change-options-during-the-covid-19-pandemic-endorsed-by-nhs-england-pdf-8715724381.pdf [Accessed: September 09, 2021].
28. Faivre-Finn C., Fenwick J.D., Franks K.N. et al. Reduced fractionation in lung cancer patients treated with curative-intent radiotherapy during the COVID-19 pandemic. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2020; 32 (8): 481–489. DOI: 10.1016/j.clon.2020.05.001.
29. Kasivisvanathan V., Lindsay J., Rakshani-Moghadam S. et al. A cohort study of 30 day mortality after non-emergency surgery in a COVID-19 cold site. *Int. J. Surg.* 2020; 84: 57–65. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.10.019.
30. Ironmonger L., Ohuma E., Ormiston-Smith N. et al. An evaluation of the impact of large-scale interventions to raise public awareness of a lung cancer symptom. *Br. J. Cancer.* 2015; 112 (1): 207–216. DOI: 10.1038/bjc.2014.596.
31. Chou Y.C., Yen Y.F., Feng R.C. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the utilization of hospice care services: a cohort study in Taiwan. *J. Pain Symptom Manage.* 2020; 60 (3): e1–6. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.07.005.
32. Brighton L.J., Miller S., Farquhar M. et al. Holistic services for people with advanced disease and chronic breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2019; 74 (3): 270–281. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211589.
33. Johnson H., Brighton L., Clark J. et al. Experiences, concerns and priorities for palliative care research during the COVID-19 pandemic: a rapid virtual stakeholder consultation with people affected by serious illness in England. London: King's College London; 2020. DOI: 10.18742/pub01-034.
34. Miaskowski C., Paul S. M., Snowberg K. et al. Stress and symptom burden in oncology patients during the COVID-19 pandemic. *J. Pain Symptom Manage.* 2020; 60 (5): e25–34. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.08.037.
35. Marron J.M., Joffe S., Jagsi R. et al. Ethics and resources scarcity: ASCO recommendations for the oncology community during the COVID-19 pandemic. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (19): 2201–2205. DOI: 10.1200/JCO.20.00960.
36. Higginson I., Murtagh F., Preston N. et al. Improving palliative care for people affected by the COVID-19 pandemic by sharing learning the National and International response. Available at: <https://www.kcl.ac.uk/cicelysaunders/research/evaluating/covpall-study/covpall-rehab> [Accessed: September 10, 2021].
37. Birt L., Hall N., Emery J. et al. Responding to symptoms suggestive of lung cancer: a qualitative interview study. *BMJ Open Respir. Res.* 2014; 1 (1): e000067. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000067.
38. Hannaford P.C., Thornton A.J., Murchie P. et al. Patterns of symptoms possibly indicative of cancer and associated help-seeking behaviour in a large sample of United Kingdom residents – The USEFUL study. *PLoS ONE.* 2020; 15 (1): e0228033. DOI: 10.1371/journal.pone.0228033.
39. Cunningham Y., Wyke S., Blyth K. G. et al. Lung cancer symptom appraisal among people with chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative interview study. *Psychooncology.* 2019; 28 (4): 718–725. DOI: 10.1002/pon.5005.
40. Quair S.L., Marlow L.A.V., Mc Ewen A. et al. Attitudes towards lung cancer screening in socioeconomically deprived and heavy smoking communities: informing screening communication. *Health Expect.* 2017; 20 (4): 563–573. DOI: 10.1111/hex.12481.
41. McCutchan G., Smits S., Ironmonger L. et al. Evaluation of a national lung cancer symptom awareness campaign in Wales. *Br. J. Cancer.* 2020; 122 (4): 491–497. DOI: 10.1038/s41416-019-0676-2.
42. Lai A. G., Pasea L., Banerjee A. et al. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020; 10 (11): e043828. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043828.
43. Round Th., L'Esperance V., Bayly J. et al. COVID-19 and the multidisciplinary care of patients with lung cancer: an evidence-based review and commentary. *Br. J. Cancer.* 2021; 125 (5): 629–640. DOI: 10.1038/s41416-021-01361-6.

Received: September 20, 2021

Accepted for publication: August 16, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Старцев Владимир Юрьевич — д. м. н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой урологии Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; тел.: (812) 542-93-57; e-mail: doc.urolog@gmail.com (SPIN-код 8925-7380; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>)

Vladimir Yu. Startsev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Pediatric

Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Department of Urology, Private University Saint-Petersburg Medico-Social Institute; tel.: (812) 542-93-57; e-mail: doc.urolog@gmail.com (SPIN-code: 8925-7380, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>)

Голубев Сергей Владимирович — заместитель министра, Министерство здравоохранения и демографической политики Магаданской области; тел.: (4132) 62-43-48; e-mail: golubevsv@49gov.ru (SPIN-код: 3310-0835; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-490X>)

Sergey V. Golubev, Deputy Minister, Ministry of Health and Demographic Policy of the Magadan Region; tel.: (4132) 62-43-48; e-mail: golubevsv@49gov.ru (SPIN-code: 3310-0835, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-490X>)

Участие авторов

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors Contribution

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Окончание. Начало см. на стр. 704

В 1956–1957 гг. В.П.Демиховым изобретен сердечно-легочный препарат с использованием коронарного кровотока в качестве единственного круга кровообращения. Продолжались эксперименты с применением иммунологических методов исследования, в условиях хронического эксперимента изучалась морфология пересаживаемых органов, выполнялись опыты с парабризом; разрабатывались техники перекрестного (с одним сердцем) и вспомогательного (с двумя сердцами) кровообращения, гомотрансплантации печени и желудочно-кишечного тракта. В 1958 г. разработана и выполнена операция по созданию раздельного кровообращения для передней и задней половин туловища собаки за счет собственного и дополнительного сердец. В то же время изучалась возможность оживления сердца человека с целью его последующей пересадки.

В 1958–1960 гг. В.П.Демиховым и инженером А.А.Малиновым создана более совершенная модель искусственного сердца, по форме и объему напоминающая естественное сердце, которая работала от пневмопривода. Вильям Колф (1965) писал: «Первым экспериментатором, который в 1937 г. попытался вставить механическое сердце внутрь организма, несомненно, был советский исследователь В.П.Демихов».

В 1959 г. разработаны концепции перекрестного кровообращения у человека для поддержания жизни умирающих людей до трансплантации (биологический «мост» к трансплантации органов); сохранения трупа и изолированных органов в течение продолжительного времени до пересадки при помощи различных устройств; двухэтапной пересадки органов человеку; формулирование условий для успешной пересадки органов и условий успешного приживания органов, пересаженных от одного организма другому. В 1959–1960 гг. им создано имплантируемое пневматическое искусственное сердце.

В 1960 г. В.П.Демиховым опубликовано первое руководство по трансплантологии — монография «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте». В 1963 г. в МГУ им. М.В.Ломоносова на ос-

нове материалов монографии В.П.Демихов блестяще защищает одновременно кандидатскую и докторскую диссертации.

В 1963–1965 гг. В.П.Демихов разработал физиологический метод оживления и длительного сохранения жизненно важных органов в функционирующем состоянии путем подключения их в прозрачных футлярах-термостатах к периферическим сосудам промежуточного хозяина. В это же время ученый производит замену крови у собак, обезьян и свиней на трупную человеческую кровь с целью антигенного сближения этих животных с человеком, а затем подключает к их кровеносной системе трупное сердце человека через 2,5–6 ч после смерти. Владимир Петрович неоднократно говорил: «Все, что я делал в экспериментах, я делал для людей».

Заслуги В.П.Демихова в развитии трансплантологии и искусственных органов высоко оценены академиком РАН А.Г.Чучалиным. Владимиру Петровичу присуждены также почетные звания доктора Лейпцигского университета им. К.Маркса, доктора медицины клиник братьев Мейо (США), члена Научного королевского общества в Упсале (Швеция), в 1989 г. Международным обществом трансплантации сердца ему были вручены премия и диплом «Пионеру трансплантации сердца в эксперименте» (*The Pioneer Award*) с признанием его пионером в области экспериментальной трансплантации сердца. В 1988 г. присуждена Государственная премия СССР «За разработку и внедрение в клиническую практику методов хирургического лечения ишемической болезни сердца», в 1998 г. — премия Правительства РФ «За разработку и внедрение в клиническую практику пересадки сердца» и вручен орден «За заслуги перед Отечеством» III степени.

В.П.Демихов скончался 22 ноября 1998 г., похоронен на Ваганьковском кладбище.

*Советник директора ФГБНУ
«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза», д. м. н., профессор
О.В.Демихова*

Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19

Н.О.Крюкова¹ ✉, Н.Д.Абрамова², Е.А.Хромова², А.А.Хасанова³, И.В.Бишева², С.А.Сходова²,
М.П.Костинов^{2,4}, И.А.Баранова¹, О.А.Свитич^{1,2}, А.Г.Чучалин¹

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 научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

⁴ 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

Изучение иммунных механизмов защиты у лиц, перенесших *CoronaVirus Disease*-19 (COVID-19), представляет значимый практический и научный интерес. Крайне важной представляется разработка подходов к иммунной реабилитации в условиях пандемии. **Целью** исследования явилось изучение влияния вакцины на основе бактериальных лигандов Иммунак-ВП-4® (И-ВП-4) на клинические показатели, а также на параметры мукозального иммунитета дыхательных путей (ДП) и системного иммунного ответа у медицинских работников в постковидном периоде и у лиц, не болевших COVID-19. **Материалы и методы.** В проспективное открытое контролируемое исследование включены 82 медицинских работника в возрасте 18–65 лет. Участники были разделены на 4 группы: в 1-ю ($n = 20$) и 2-ю ($n = 27$) вошли лица с COVID-19 в анамнезе, в 3-ю ($n = 18$) и 4-ю ($n = 17$) — неболевшие. Добровольцы 1-й и 3-й групп получали И-ВП-4. Исследовались образцы ротовой жидкости (РЖ), индуцированной мокроты, венозной крови, соскобы со слизистых носа и ротоглотки. Определяли уровни общих секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А (sIgA) и IgG методом иммуноферментного анализа, а также фагоцитарный индекс (ФИ) лейкоцитов с помощью проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** У лиц, ранее не болевших COVID-19 и получавших И-ВП-4 (3-я группа), отмечалась тенденция к снижению риска COVID-19, а также к сокращению дней временной нетрудоспособности по поводу острых респираторных инфекций (ОРИ). Определено положительное влияние вакцины на показатели мукозального иммунитета ДП и врожденного иммунного ответа. У обследованных 1-й группы наблюдалось увеличение sIgA в индуцированной мокроте ($p < 0,005$) и сохранение его титра в образцах слизистой ротоглотки, повышалась поглотительная способность лейкоцитов в РЖ ($p < 0,05$), в то время как во 2-й группе наблюдалось снижение этих показателей. У неболевших на фоне вакцинации (3-я группа) отмечено значимое увеличение ФИ моноцитов крови на 90-й день исследования ($p < 0,05$), а также повышение поглотительной активности лейкоцитов в РЖ в сравнении с показателями 4-й группы ($p < 0,05$). **Заключение.** Вакцина И-ВП-4 оказывает положительное влияние на механизмы мукозального иммунитета ДП и системного иммунного ответа и может быть рекомендована к использованию в реабилитационных программах у лиц, перенесших COVID-19, а также с целью профилактики ОРИ.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, COVID-19, SARS-CoV-2, sIgA, врожденный иммунитет, бактериальные лиганды, реабилитация.

Конфликт интересов. Все авторы подтвердили отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 21.12.20. От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Хромова Е.А., Хасанова А.А., Бишева И.В., Сходова С.А., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А., Чучалин А.Г. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 716–727. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-716-727

Bacterial ligands in the rehabilitation of healthcare workers after COVID-19

Nadezhda O. Kryukova¹ ✉, Natalia D. Abramova², Ekaterina A. Khromova², Al'bina A. Khasanova³,
Irina V. Bisheva², Svetlana A. Skhodova², Mikhail P. Kostinov^{2,4}, Irina A. Baranova¹, Oxana A. Svitich^{1,2},
Alexander G. Chuchalin¹

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

² Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera": Maly Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

³ Ulyanovsk State University: ul. L'va Tolstogo 42, Ulyanovsk, 432017, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Immune defense mechanisms in survivors of the COroNaVirus Disease-19 (COVID-19) and development of their rehabilitation during the pandemic both portray a great scientific and practical interest. **The aim** of the study was to explore effect of Immunovac-VP-4® (I-VP-4), a vaccine based on bacterial ligands, on the clinical and airway mucosal immunity parameters, along with systemic immune response in a group of medical workers in post-COVID period and in persons who did not develop the disease. **Methods.** 82 healthcare workers aged from 18 to 65 years were included in a prospective open controlled study. The participants were divided into 4 groups: groups 1 ($n = 20$) and 2 ($n = 27$) included those with a history of COVID-19, and groups 3 ($n = 18$) and 4 ($n = 17$) included those who did not have the disease. Volunteers in groups 1 and 3 received I-VP-4. Samples of oral fluid, induced sputum, nasopharyngeal and oropharyngeal mucosa scrapings, and venous blood were examined. The levels of total secretory immunoglobulin class A (sIgA) and immunoglobulin G (IgG) were determined by enzyme immunoassay. The phagocytic index (PI) of leukocytes was assessed by flow cytometry. **Results.** The group of patients who did not have COVID-19 and received IVP-4 (Group 3) showed a tendency to a smaller number of COVID-19 cases, as well as some reduction in days of incapacity for work due to the acute respiratory infections (ARI). The vaccine improved airway mucosal immunity parameters and innate immune response. sIgA increased in the induced sputum ($p < 0.005$) and unchanged in the oropharyngeal mucosa samples in Group 1. The PI of macrophages in oral fluid doubled ($p < 0.05$) in this group. At the same time, those parameters decreased in Group 2. In non-infected vaccinated patients (Group 3), a significant increase of PI of blood monocytes was found on the day 90 of the study ($p < 0.05$). Also, a four-fold increase of PI of macrophages in oral fluid in comparison with Group 4 ($p < 0.05$) was noted. **Conclusion.** I-VP-4 improved airway mucosal immunity mechanisms and the systemic immune response. The vaccine can be recommended for rehabilitation programs for COVID-19 survivors and for prevention of ARIs.

Key words: mucosal immunity, COVID-19, SARS-CoV-2, sIgA, innate immunity, bacterial ligands, rehabilitation.

Conflict of interests. The authors confirm they have no conflicts of interests related to this publication.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was approved by the local ethics committee at the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) on December 21, 2020. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

Funding. The study had no financial support.

For citation: Kryukova N.O., Abramova N.D., Khromova E.A., Khasanova A.A., Bisheva I.V., Skhodova S.A., Kostinov M.P., Baranova I.A., Svitich O.A., Chuchalin A.G. Bacterial ligands in the rehabilitation of healthcare workers after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 716–727 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-716-727

Пандемия COroNaVirus Disease-19 (COVID-19) продолжается, несмотря на спад очередной инфекционной волны. По данным Всемирной организации здравоохранения, на начало июня 2022 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано > 18 млн подтвержденных случаев, из которых около 400 тыс. завершились летальными исходами [1]. У 10–30 % лиц, перенесших COVID-19, развивается постковидный синдром (*post-COVID-19 syndrome* – PCS) [2, 3]. Это состояние возникает, как правило, в течение 3 мес. с дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [4].

К настоящему моменту недостает данных о состоянии иммунной системы, в частности мукозального иммунитета, в постковидном периоде. По результатам некоторых опубликованных исследований, у лиц, перенесших инфекцию, наблюдаются недостаточность врожденного звена иммунного ответа и дефекты регуляции мукозального иммунитета дыхательных путей (ДП), что может привести к частым респираторным инфекциям и обострению хронических бронхолегочных заболеваний [5].

Медицинские работники относятся к группе высокого риска заражения вирусом *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2), несмотря на использование надлежащих средств индивидуальной защиты [6]. Безусловно, основной мерой в условиях пандемии является специфическая профилактика. Однако в настоящее время недостаточно ясны сроки ревакцинации, а также эффективность зарегистрированных вакцин против новых штаммов коронавируса. В условиях «затянувшегося» периода пандемии необходимо найти новые способы защиты, подходящие для групп высокого риска, а также разработать подходы к иммунореабилитации переболевших лиц.

Определенные перспективы могут быть связаны с использованием препаратов, влияющих на механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета, и формирующих так называемый тренированный иммунный ответ. Последний обеспечивает усиление защитных реакций на повторное внедрение антигена. Это имеет особое значение применительно к слизистым оболочкам ДП, служащим основными «входными воротами» для инфекционных патогенов.

Имеются данные о терапевтическом действии различных микробных антигенов, содержащих патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs), и возможностях использования таковых для коррекции клеточного иммунного ответа [7, 8]. Воздействие бактериальных лигандов на рецепторы эпителиальных клеток слизистой оболочки ДП в дальнейшем усиливает распознавание иммунными клетками инфицированных вирусом эпителиоцитов, что способствует уменьшению репликации вируса, а также оказывает положительное влияние на механизмы регуляции иммунной гиперактивации [9].

Эффективность использования мукозальных вакцин на основе бактериальных лигандов при различных заболеваниях уже доказана, однако возможность применения таких препаратов в период текущей пандемии не определена и число публикаций по этой теме ограничено.

Одним из препаратов бактериального происхождения является поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4® (И-ВП-4). За прошедшие годы клинико-иммунологический эффект ее действия исследован при различных методах введения у взрослых и у детей. Иммунотерапия данной мукозальной вакциной изучалась у лиц с аллергическими (бронхиальная астма, атопический дерматит, латексная аллергия)

и гнойно-воспалительными заболеваниями, такими как хронический бронхит, абсцесс легких, пиодермия, при герпесвирусной инфекции и пр. Отмечен стереотипный высокий положительный клинический эффект в пределах 69,2–100 % [10]. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния И-ВП-4 на клинические показатели, а также на параметры мукозального иммунитета ДП и системного иммунного ответа в группах медицинских работников, перенесших COVID-19 и без данного заболевания в анамнезе, в постковидном периоде.

Материалы и методы

Участие в проспективном открытом контролируемом исследовании в параллельных группах было предложено 145 медицинским работникам одной из клинических больниц Москвы: врачам, медсестрам, младшему медицинскому персоналу.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–65 лет;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- отказ пациента от исследования;
- выраженные врожденные дефекты или тяжелые хронические заболевания;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний;
- положительная реакция на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С;
- прием препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних трех месяцев до начала исследования;
- длительное (> 14 дней) применение иммуносупрессантов, иммуномодулирующих или противовирусных препаратов в течение последних 6 мес.;

- любые оперативные вмешательства, а также воспалительные изменения в ротовой полости в течение 1 мес. до включения в исследование;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное, иммунодефицитное или аутоиммунное заболевание;
- хроническое злоупотребление алкоголем и / или употребление наркотиков в анамнезе;
- вакцинация любой вакциной, проведенная в период 30 дней до включения в исследование;
- предшествующая вакцинация экспериментальной или зарегистрированной вакциной против SARS-CoV-2;
- период от выздоровления после острых инфекционных заболеваний, не превышающий 1 мес.;
- беременность или лактация;
- одновременное участие в другом клиническом исследовании;
- неспособность соблюдения добровольцем условий протокола.

Критериям включения и исключения соответствовали 82 медицинских работника (7 мужчин и 75 женщин; 47 человек, перенесших COVID-19 с 05.20 по 05.21, и 35 неболевших).

Участники исследования были разделены на 4 группы:

- 1-я ($n = 20$) — добровольцы с анамнезом COVID-19, получавшие вакцину И-ВП-4;
- 2-я ($n = 27$) — добровольцы с анамнезом COVID-19, не получавшие вакцину;
- 3-я ($n = 18$) — добровольцы, не болевшие COVID-19, получавшие И-ВП-4;
- 4-я ($n = 17$) — добровольцы, не болевшие COVID-19 и не получавшие вакцину И-ВП-4.

Исследование проводилось в течение 90–97 дней. Дизайн представлен на рисунке.

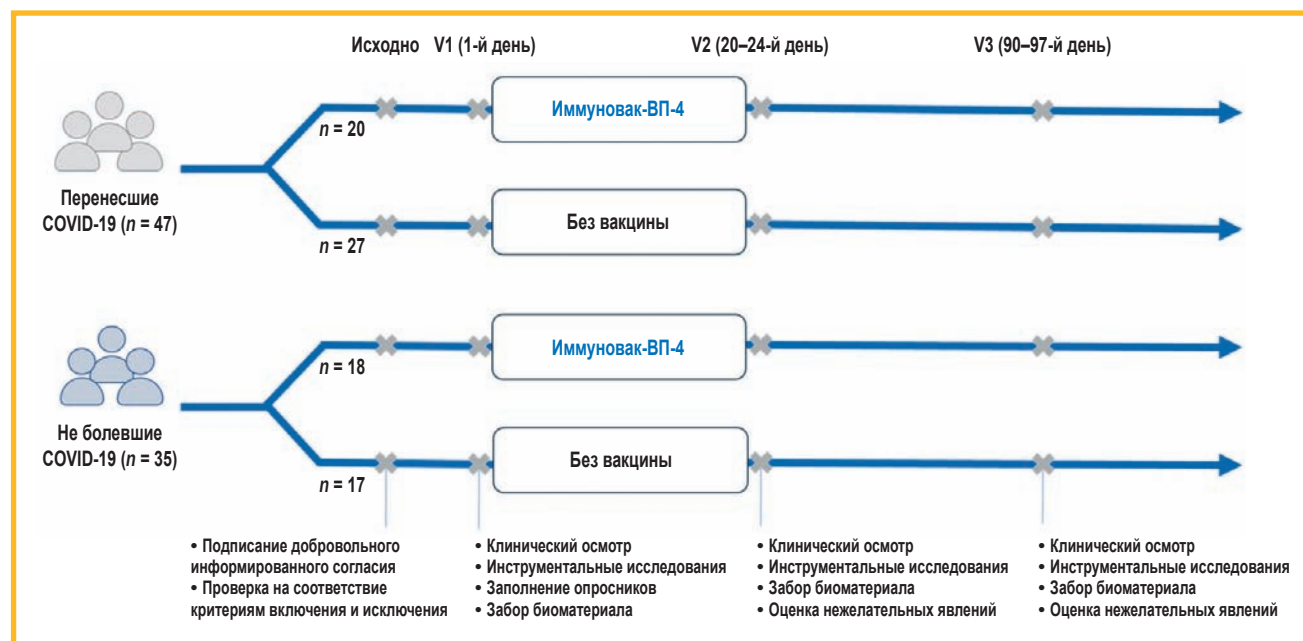


Рисунок. Дизайн исследования и календарный план визитов

Примечание: V — визит.

Figure. Study design and visit schedule

Перед началом исследования все его участники подписали добровольное информированное согласие, отвечающее требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), во Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека от 19.10.05 и Всеобщей декларации прав человека (принята Генеральной Ассамблеей ООН 10.12.48). Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России 21 декабря 2020 г.

Во время визита 1 на 1-й день исследования проводился клинический осмотр, включавший подробный сбор жалоб и медицинского анамнеза, физикальный осмотр. Участники исследования самостоятельно заполняли вопросник шкалы оценки усталости (*Fatigue assessment scale* — FAS). У всех лиц также оценивали индекс коморбидности Чарлсона (*Charlson Index*). Осуществлялся забор образцов для лабораторного исследования.

Иммунизация проводилась в основных группах (1-й и 3-й). Выдавались схема дальнейшего применения препарата, а также дневник наблюдения, который участники вели самостоятельно.

Во время визитов 2 и 3 проводился клинический осмотр, анализировались дневники наблюдения. Осуществлялся забор образцов для лабораторного исследования. При оценке нежелательных явлений (НЯ), особое внимание уделялось частоте и тяжести острых респираторных инфекций (ОРИ), обострениям хронических заболеваний респираторной системы.

Клинические и инструментальные методы

Проводили сбор жалоб, медицинского анамнеза, выполнялся полный физикальный осмотр. У лиц, перенесших COVID-19, оценивались тяжесть и длительность течения инфекции, а также проводимая терапия. По данным медицинского заключения анализировались результаты компьютерной томографии, выполненной во время заболевания и в динамике. Тяжесть течения COVID-19 оценивалась на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава РФ от 26.10.20 [11]. Добровольцы самостоятельно заполняли вопросник FAS. Расшифровка FAS включала в себя отдельную оценку физических и ментальных характеристик, а также общего показателя, который свидетельствует о наличии синдрома патологической усталости при значениях, превышающих 22 балла [12].

Проведение вакцинации и анализ ее применения

Для вакцинации использовали препарат И-ВП-4. Одна доза вакцины содержит по 4 мг смеси водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia*

coli в виде лиофилизата для приготовления раствора для интраназального введения и для приема внутрь. Комбинированная назально-оральная схема назначалась через день. Согласно инструкции по применению, общий курс составил 20 дней (10 дней приема вакцины).

Оценка клинического эффекта вакцинации проводилась в течение 3 мес. Критериями служили наличие первичных и повторных случаев COVID-19, частота и длительность ОРИ, количество дней временной нетрудоспособности по поводу ОРИ, включая COVID-19.

В дневнике наблюдения участники исследования ежедневно регистрировали местные и системные поствакцинальные реакции в течение 20 сут. применения препарата. Через 7 дней после визита 2 добровольцам звонили и расспрашивали их о состоянии за прошедший период. Выраженность нежелательных явлений (НЯ) оценивалась по степени тяжести в зависимости от влияния на жизнедеятельность: легкая (выражена слабо, не нарушает нормальную жизнедеятельность), средняя (заметно нарушает нормальную ежедневную деятельность), тяжелая (препятствует нормальной ежедневной деятельности). Также анализировалась связь НЯ с исследуемым препаратом.

Лабораторные исследования

Осуществлялся забор образцов ротовой жидкости (РЖ), соскобов эпителиальных клеток со слизистых носо- и ротоглотки, венозной крови (15 мл), индуцированной мокроты. Образцы последней получали после ингаляции стерильным гипертоническим 5%-ным раствором хлорида натрия (в постоянной концентрации), проводившейся ≤ 30 мин согласно стандартизированной методике [13].

Определение общего sIgA

Для определения концентрации иммуноглобулинов в секретах слизистых оболочек использовались наборы «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» для твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор Бест», Россия), основанного на двухстадийном «сэндвич»-методе с применением моноклональных антител к секреторному компоненту α-цепи иммуноглобулина (Ig) (sIgA) и IgG. Исследования осуществлялись строго в соответствии с протоколом производителя.

Определение фагоцитарной активности

Определялась фагоцитарная активность лейкоцитов периферической крови по отношению к убитым нагреванием *S. aureus*, меченным флюоресцеин-5-изохинолатом. Поглотительная активность лейкоцитов в назальных и фарингеальных соскобах изучалась с помощью проточной лазерной цитофлуориметрии на аппарате FC-500 (*Beckman Coulter*, США). Данные исследования выполнялись согласно существующим протоколам [14, 15].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США) с использованием параметрических и непараметрических методов. Нормальность распределения признаков определялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили: среднее значение (M) и σ (стандартное отклонение) или медиана Me и интерквартильный размах [$Q1$; $Q3$]. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась посредством непарного t -критерия Стьюдента при нормальном распределении признаков, а при отсутствии такового — по непараметрическому тесту Манна–Уитни. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, индексу коморбидности

Чарлсона. У всех лиц 1-й и 2-й групп, перенесших COVID-19, период от начала заболевания до включения в исследование составил в среднем $136,4 \pm 70,7$ дня. Статистически значимые различия по этому показателю, а также по FAS отсутствовали. Характеристики групп сведены в табл. 1. Данные представлены как $M \pm \sigma$ и Me [$Q1$; $Q3$].

В группу лиц, перенесших COVID-19 и не получавших вакцину, вошли пациенты с тяжелым течением заболевания. Однако между 1-й и 2-й группами не установлено достоверных различий по степени тяжести коронавирусной инфекции (табл. 2).

Оценка эффективности вакцины

Частота развития ОРВИ была одинакова во всех группах исследования. В течение 3 мес. наблюдения не отмечено ни одного случая повторного заражения SARS-CoV-2 в 1-й и 2-й группах. У ранее не болевших медицинских сотрудников, получавших вакцину (3-я группа), отмечалось меньшее число случаев COVID-19

Таблица 1
Клиническая характеристика исследуемых групп
Table 1
Clinical characteristics of the study groups

Показатель	1-я группа $n = 20$	2-я группа $n = 27$	3-я группа $n = 18$	4-я группа $n = 17$
Пол, n (%):				
• мужской	3 (15,0)	1 (3,7)	2 (11,1)	1 (5,9)
• женский	17 (85,0)	26 (96,3)	16 (88,9)	16 (94,1)
Возраст, годы	$42,0 \pm 13,6$	$45,5 \pm 15,6$	$43,1 \pm 14,1$	$43,6 \pm 12,7$
ИМТ, $кг / м^2$	$27,1 \pm 6,6$	$26,1 \pm 5,6$	$29,5 \pm 8,2$	$28,3 \pm 5,2$
Период от начала заболевания, дни	$155,0 \pm 79,7$	$122,9 \pm 61,8$	–	–
FAS, баллы	$20,7 \pm 7,1$	$23,5 \pm 7,0$	$19,2 \pm 3,2$	$19,3 \pm 3,4$
Индекс Чарлсона	0 [0; 1]	0 [0; 2]	1 [0; 1,5]	0 [0; 1,75]
Частота ОРВИ в год до перенесенного COVID-19, %				
0	21,1	37,0	25,0	25,0
1–2 случая	52,6	59,3	68,8	68,8
> 3 случаев	26,3	3,7	6,3	6,3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; FAS – шкала оценки усталости (Fatigue assessment scale); ОРВИ – острые респираторные инфекции.

Таблица 2
Тяжесть течения COVID-19; n (%)
Table 2
Severity of COVID-19; n (%)

Степень тяжести течения	1-я группа $n = 20$	2-я группа $n = 27$	p
Легкое / бессимптомное	5 (25,0)	15 (55,6)	НД
Среднее	15 (75,0)	8 (29,6)	НД
Тяжелое	0 (0,0)	4 (14,8)	НД

Примечание: НД – недостоверно.

и количество дней временной нетрудоспособности по поводу ОРИ, однако различия не были статистически значимыми (табл. 3).

Оценка переносимости вакцины

НЯ, связанные с вакцинацией (табл. 4), выявлены у 11 добровольцев, получавших мукозальную вакцину (29,8 %). Боль и першение в горле наблюдались у 4 человек, однако имели легкую степень тяжести и разрешались в течение первых дней на фоне дальнейшего приема вакцины. Реже встречались жалобы на сухость, жжение слизистой и заложенность носа. Все реакции оценивались как легкие, исключением был 1 случай обострения хронического тонзиллофарингита, потребовавшего назначения антибактериальной терапии и отнесенного к НЯ средней степени. Ни одно НЯ не имело тяжелую степень и не потребовало отмены получаемого препарата.

Оценка иммунологических параметров у перенесших COVID-19

В группах пациентов с анамнезом коронавирусной инфекции все исходные исследуемые показатели

системного и мукозального иммунитета достоверно не различались.

При исследовании sIgA в образцах соскобов со слизистой ротоглотки у лиц из 2-й группой отмечалось достоверное уменьшение титра антител по сравнению с исходным уровнем на 20-й и 90-й день исследования. В 1-й группе такого снижения не наблюдалось (табл. 5). К окончанию курса (20-й день) титр sIgA в индуцированной мокроте статистически значимо увеличивался у добровольцев 1-й группы в сравнении с показателями тех, кто не получал вакцину.

При исследовании РЖ на 90-й день отмечено достоверное повышение поглотительной активности лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем в 1-й группе. В контрольной группе наблюдалось уменьшение данного показателя (табл. 6). Применение вакцины не повлияло на поглотительную активность лейкоцитов в назальном соскобе, однако во 2-й группе ФИ снизился относительно исходного уровня. На 20-й и 90-й дни исследования различия между группами были достоверными.

За время исследования не выявлено статистически достоверных изменений ФИ гранулоцитов и моноцитов крови у представителей обеих групп, однако наблюдалась тенденция к увеличению фагоцитарной

Таблица 3
Анализ клинической эффективности вакцины в течение 3 мес.

Table 3
Analysis of the clinical effectiveness of vaccine within 3 months

Показатель	1-я группа	2-я группа	P_{1-2}	3-я группа	4-я группа	P_{3-4}
	$n = 20$	$n = 27$		$n = 18$	$n = 17$	
Частота ОРИ, n (%)	7 (30,0)	7 (23,0)	НД	5 (27,8)	7 (42,2)	НД
Период нетрудоспособности, дни, Ме [Q1; Q3]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	НД	0 [0; 0]	0 [0; 14,5]	НД
Частота COVID-19, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	НД	2 (11,1)	4 (23,5)	НД

Примечание: Ме – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; НД – недостоверно; p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; p_{3-4} – достоверность различий между 3-й и 4-й группами.

Note: p_{1-2} – significance of differences between groups 1 and 2; p_{3-4} – significance of differences between groups 3 and 4.

Таблица 4
Оценка тяжести нежелательных явлений; n (%)

Table 4
Evaluation of the severity of adverse events; n (%)

Нежелательное явление	1-я группа	2-я группа	P_{1-2}	3-я группа	4-я группа	P_{3-4}
	$n = 20$	$n = 27$		$n = 18$	$n = 17$	
Вероятная связь с вакцинацией						
Сухость, жжение слизистой носа	0 (0,0)	0 (0,0)	НД	2 (11,1)	1 (5,9)	НД
Заложенность носа	1 (5,0)	0 (0,0)	НД	0 (0,0)	0 (0,0)	НД
Боль, першение в горле	2 (10,0)	0 (0,0)	НД	2 (11,1)	0 (0,0)	НД
Возможная связь с вакцинацией						
Продуктивный кашель	1 (5,0)	0 (0,0)	НД	0 (0,0)	0 (0,0)	НД
Обострение угревой болезни (акне)	0 (0,0)	0 (0,0)	НД	1 (5,6)	0 (0,0)	НД
Лабильная форма ВПГ	0 (0,0)	0 (0,0)	НД	1 (5,6)	0 (0,0)	НД
Маловероятная связь с вакцинацией						
Острая респираторная инфекция	1 (5,0)	0 (0,0)	НД	0 (0,0)	0 (0,0)	НД

Примечание: ВПГ – вирус простого герпеса; p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; p_{3-4} – достоверность различий между 3-й и 4-й группами; НД – недостоверно.

Note: p_{1-2} – significance of differences between groups 1 and 2; p_{3-4} – significance of differences between groups 3 and 4.

Таблица 5
Динамика концентрации секреторного иммуноглобулина А в группах, перенесших COVID-19; Me [Q1; Q3]Table 5
Concentration of secretory immunoglobulin A in patients who had COVID-19; Me [Q1; Q3]

Локализация	Исходно	20-й день	90-й день
1-я группа, COVID-19 в анамнезе / И-ВП-4			
sIgA в биоматериале, мкг / л			
РЖ	83,9 [56,7; 112,5]	102,67 [83,8; 142,0]	67,21 [54,5; 125,5]
Ротоглотка	19,3 [7,0; 42,9]	19,6 [6,0; 83,8]	13,6 [7,4; 48,3]
Носоглотка	53,4 [37,7; 62,1]	61,8 [29,8; 97,2]	58,3 [33,6; 92,5]
Мокрота	71,9 [32,3; 90,1]	101,8 [79,6; 152,4]"	61,8 [58,6; 101,]
2-я группа, COVID-19 в анамнезе / без вакцины			
sIgA в биоматериале, мкг / л			
РЖ	82,2 [57,2; 110,1]	91,0 [82,6; 105,8]	83,9 [33,0; 122,5]
Ротоглотка	18,5 [5,0; 32,1]	4,9 [1,9; 7,6]" [#]	1,8 [1,3; 24,7]"
Носоглотка	35,6 [23,9; 62,2]	56,8 [35,2; 82,4]" [#]	52,3 [31,1; 70,2]
Мокрота	47,2 [27,1; 72,2]	59,3 [37,6; 66,3]	72,2 [58,3; 96,5]" [#]

Примечание: Me – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; И-ВП-4 – Иммуновак-ВП-4; sIgA – секреторный иммуноглобулин А; РЖ – ротовая жидкость; " – $p < 0,05$, " – $p < 0,005$; достоверность различий между группами; # – $p < 0,05$; достоверность различий в сравнении с исходными показателями внутри группы.

Note: ", $p < 0,05$, " – significance of differences between the groups; #, $p < 0,05$ – significance of differences from baseline within a group.

Таблица 6
Анализ динамики показателей клеточного звена иммунитета у пациентов перенесших COVID-19; Me [Q1; Q3]Table 6
Analysis of changes in cellular immunity parameters in patients who had COVID-19; Me [Q1; Q3]

Составляющая клеточного иммунитета	Исходно	20-й день	90-й день
1-я группа, COVID-19 в анамнезе / И-ВП-4			
Фагоцитарный индекс, %			
Моноциты крови	82,4 [73,7; 89,8]	86,1 [70,9; 90,3]	90,2 [74,6; 95,8]
Гранулоциты крови	97,7 [96,3; 98,6]	97,8 [96,3; 98,9]	99,0 [98,2; 99,3]
Макрофаги РЖ	11,8 [5,3; 40,9]	13,9 [9,5; 57,5]	26,4 [14,1; 57,4]" [#]
Макрофаги в назальном соскобе	19,27 [7,0; 42,9]	19,6 [6,0; 83,8]	13,6 [7,4; 48,3]
2-я группа, COVID-19 в анамнезе / без вакцины			
Фагоцитарный индекс, %			
Моноциты крови	87,1 [82,9; 91,1]	88,5 [76,0; 93,2]	88,9 [80,2; 94,9]
Гранулоциты крови	98,2 [97,2; 99,1]	98,7 [97,4; 99,2]	98,7 [97,9; 99,5]
Макрофаги РЖ	39,6 [14,4; 57,4]	21,7 [7,7; 43,0]	25,9 [12,2; 40,9]" [#]
Макрофаги в назальном соскобе	18,5 [5,0; 32,1]	4,9 [1,8; 7,6]" [#]	1,8 [1,3; 24,7]"

Примечание: Me – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; И-ВП-4 – Иммуновак-ВП-4; РЖ – ротовая жидкость; " – $p < 0,05$; достоверность различий между группами; # – $p < 0,05$; достоверность различий в сравнении с исходными показателями внутри группы.

Note: ", $p < 0,05$ – significance of differences between the groups; #, $p < 0,05$ – significance of differences from baseline within a group.

активности моноцитов в 1-й группе с 82,4 [73,7; 89,8] до 90,2 [74,6; 95,8] %.

Оценка иммунологических параметров у не болевших COVID-19

В 3-й и 4-й группах не выявлено достоверных значимых отличий в динамике общего sIgA на исследуемых участках слизистых ДП (табл. 7).

На фоне приема вакцины ФИ моноцитов крови (табл. 8) и активность лейкоцитов в РЖ увеличились. У лиц 3-й группы поглотительная активность лейко-

цитов РЖ повысилась в 4,7 раза по сравнению с показателями, полученными в 4-й группе. В назальном соскобе значимая динамика поглотительной активности лейкоцитов не выявлена.

Обсуждение

Механизм действия вакцины И-ВП-4 основан на активации эффекторов врожденного иммунитета и программировании дифференцировки Т-лимфоцитов по Th1-типу. В исследованиях данного препарата, проведенных ранее, отмечались следующие

Таблица 7
Динамика концентрации секреторного иммуноглобулина А в группах, не болевших COVID-19; Me [Q1; Q3]

Table 7
Concentration of secretory immunoglobulin A in patients who did not have COVID-19; Me [Q1; Q3]

Локализация	Исходно	20-й день	90-й день
3-я группа, не болевшие COVID-19 / И-ВП-4			
sIgA в биоматериале, мкг/л			
РЖ	67,5 [48,8; 129,7]	79,7 [49,6; 111,2]	62,8 [51,6; 149,3]
Ротоглотка	11,9 [5,4; 36,8]	13,1 [2,2; 45,2]	6,1 [1,8; 41,3]
Носоглотка	30,3 [16,8; 61,3]	46,9 [24,3; 67,9]	58,7 [39,1; 163,2]
Мокрота	62,2 [41,9; 93; 6]	81,2 [48,2; 105,1]	40,7 [26,2; 83,0]
4-я группа, не болевшие COVID-19 / без вакцины			
sIgA в биоматериале, мкг/л			
РЖ	73,1 [58,5; 102,2]	101,1 [68,7; 143,9]	74,4 [59,9; 161,4]
Ротоглотка	8,9 [3,3; 23,3]	20,4 [8,7; 106,2]	10,4 [4,1; 25,9]
Носоглотка	28,2 [20,9; 50,4]	77,8 [36,1; 113,4]	33,7 [25,8; 92,5]
Мокрота	40,9 [18,1; 80,9]	54,8 [36,9; 76,6]	83,6 [32,4; 134,3]

Примечание: различия статистически незначительны; $p > 0,05$.

Note: differences are not statistically significant; $p > 0,05$.

Таблица 8
Анализ динамики показателей клеточного звена иммунитета в группах не болевших COVID-19; Me [Q1; Q3]

Table 8
Analysis of changes in cell-mediated immunity parameters in patients who did not have COVID-19; Me [Q1; Q3]

Составляющая клеточного иммунитета	Исходно	20-й день	90-й день
3-я группа, не болевшие COVID-19 / И-ВП-4			
Фагоцитарный индекс, %			
Моноциты крови	79,1 [72,3; 88,9]	82,6 [67,9; 95,0]	93,3 [90,2; 96,2] [#]
Гранулоциты крови	98,1 [96,4; 98,8]	98,2 [94,9; 99,2]	98,5 [98,1; 99,2]
Макрофаги РЖ	27,5 [13,6; 39,8]	27,9 [19,9; 71,4]	86,0 [30,4; 90,7] [*]
Макрофаги в назальном соскобе	11,9 [5,4; 36,8]	13,11 [2,2; 45,2]	6,1 [1,8; 41,3]
3-я группа, не болевшие COVID-19 / без вакцины			
Фагоцитарный индекс, %			
Моноциты крови	87,3 [75,8; 93,0]	79,9 [71,1; 92,6]	90,8 [86,4; 96,4]
Гранулоциты крови	97,7 [96,8; 98,9]	97,5 [95,8; 98,5]	98,5 [96,3; 99,6]
Макрофаги РЖ	16,7 [5,4; 31,4]	43,9 [19,3; 56,4]	18,3 [12,2; 60,9]
Макрофаги в назальном соскобе	8,9 [3,3; 23,3]	20,4 [8,7; 106,2]	10,4 [4,1; 25,9]

Примечание: Me – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; И-ВП-4 – Иммуновак-ВП-4; РЖ – ротовая жидкость; * – $p < 0,05$, достоверность различий между группами; # – $p < 0,05$, достоверность различий в сравнении с исходными показателями внутри группы.

Note: *, $p < 0,05$ – significance of differences between the groups; #, $p < 0,05$ – significance of differences from baseline within a group.

эффекты: нормализация количества и функциональной активности субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD72); программирование пролиферации и активации CD4 Т-лимфоцитов по Th1-пути; коррекция синтеза изотипов иммуноглобулинов в сторону снижения IgE и повышения IgG, IgA, sIgA [10]. У лиц с хроническими бронхолегочными заболеваниями значительно сокращались число и тяжесть обострений, существенно увеличивались сроки ремиссии, снижались частота ОРИ и объем применяемых лекарственных средств. Формирование врожденного иммунного ответа путем введе-

ния многоцелевой бактериальной вакцины вызвало интенсивный провоспалительный ответ при последующих гетерогенных инфекциях (вирусных или бактериальных), причем гомеостаз иммунной системы сохранялся [16]. В обзоре K.Janeczek et al. показано положительное влияние бактериальных лизатов, применяемых в качестве дополнительной терапии, на течение сезонного или круглогодичного аллергического ринита: уменьшалась выраженность носовых симптомов, снижалась потребность в пероральных H1-антигистаминных и интраназальных глюкокортикостероидных препаратах как у детей,

так и у взрослых; также продемонстрирован высокий профиль безопасности [17].

В настоящем исследовании участвовали медицинские работники, как перенесшие COVID-19, так и не болевшие, которые были включены для сравнительной оценки влияния вакцинации у лиц, не переносивших COVID-19, а также оценки возможной эффективности препарата в качестве профилактики заболевания COVID-19. Оценка иммунологических параметров показала некоторые различия действия назально-оральной вакцины И-ВП-4 в этих группах, особенно на уровне слизистых дыхательных путей.

У лиц с анамнезом COVID-19 на фоне И-ВП-4 отмечено сохранение исходного титра общего sIgA в фарингеальных соскобах и его увеличение в индуцированной мокроте в отличие от лиц, не получавших вакцину. Секреторный IgA — основной класс антител, присутствующих на поверхностях слизистых оболочек и продуцируемый местными плазматическими клетками в основном в виде димерного IgA. Этот подкласс иммуноглобулина играет важную роль в ранней защите от респираторных патогенов и является одним из основных составляющих мукозального иммунитета. В общем титре мукозальных иммуноглобулинов выявляется доля специфичных антител против SARS-CoV-2 [18]. B. Isho et al. определили увеличение sIgA к рецептор-связывающему домену S белка в образцах слюны у пациентов с COVID-19 спустя длительный период времени (до 115 дней) в сравнении с контрольной группой [19]. Поддержание уровня общего sIgA и его повышение на фоне приема И-ВП-4 может свидетельствовать об иммунорегуляторном влиянии препарата на гуморальное звено мукозального иммунитета, включая возможное увеличение титра специфичных нейтрализующих антител после перенесенной инфекции. Возможно, с этим связано отсутствие повторных случаев COVID-19 в группе переболевших. Исследование поглотительной активности лейкоцитов слизистых оболочек показало, что вакцина способствует повышению таковой в РЖ и поддержанию в назальных соскобах. Это свидетельствует об усилении неспецифических механизмов на участках слизистых.

У добровольцев, не болевших COVID-19, динамика sIgA не зависела от применения вакцины. Положительное влияние препарата проявилось у них на системном уровне: на 90-й день ФИ моноцитов крови увеличился относительно исходного значения. Также показано, что И-ВП-4 достоверно усиливает поглотительную активность макрофагов в РЖ при сравнении с группой контроля. Лица, не получавшие вакцину, чаще заболевали COVID-19 и, следовательно, у них был выше показатель количества дней нетрудоспособности. В определенной мере эти данные соотносятся с результатами, полученными в других исследованиях бактериальных лизатов в период пандемии. Так, L. Fang et al. обнаружили, что при ежедневном применении бактериального лизата OM-85 снижалась экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и других белков клеточной мембраны, играющих роль в прикреплении SARS-CoV-2 и ин-

фицировании эпителиальных клеток человека. Также показано снижение экспрессии гепарансульфата, который также является компонентом, необходимым для инфицирования клеток вирусом. Описанным воздействием OM-85 на белки мембран эпителиальных клеток и специфических гликозаминогликанов можно объяснить снижение инфицирования эпителиальных клеток S-белком SARS-CoV-2 [20]. В опытах на мышах и экспериментах *ex vivo* с участием людей дендритные клетки, полученные из моноцитов, при стимуляции сублингвальной полибактериальной вакциной MV130 продуцировали интерлейкин (IL)-12-p70 и фактор некроза опухолей- α , усиливающие пролиферацию Т-хелперов (Th) 1-го типа, а также IL-6, -1 β и -8, стимулирующие развитие клеток Th17 [21, 22]. Показан длительный (до 12 мес.) иммунологический эффект, что связано с влиянием тренированного иммунитета на миелоидные клетки — предшественники костного мозга [23].

Исследование безопасности И-ВП-4 подтверждают полученные ранее данные. Ни одно из НЯ не требовало отмены курса приема препарата.

Заключение

Препарат на основе бактериальных лигандов И-ВП-4 положительно влияет на компоненты мукозального и системного иммунитета. Терапевтическая вакцина может быть использована для иммунореабилитации после перенесенного COVID-19 и для неспецифической иммунопрофилактики этого заболевания.

Литература

1. World Health Organization. Russian Federation Coronavirus (COVID-19) statistics. Available at: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
2. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
3. 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.
4. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
5. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (7): 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829.
6. Dzinamarira T., Murewanhema G., Mhango M. et al. COVID-19 prevalence among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 19 (1): 146. DOI: 10.3390/ijerph19010146.
7. Егорова Н.Б., Ахматова Н.К., Семенова И.Б. и др. Молекулярные и клеточные основы иммунорегуляции, иммунодиагностики и иммунокоррекции (экспериментальные модели). *Медицинская иммунология*. 2006, 8 (2–3): 137–138. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-2-3-113-194.
8. Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки. *Иммунология*. 2006; 27 (6): 368–378. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9432023>
9. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020; 181 (7): 1489–1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.

10. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4). *Медицинская иммунология*. 2008; 10 (1): 13–20. DOI: 10.15789/1563-0625-2008-1-13-20.
11. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2020. Доступно на: <http://profilaktika.ru/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-koronavirus-2019-ncov>
12. De Vries J., Michielsen H.J., Van Heck G.L. Assessment of fatigue among working people: a comparison of six questionnaires. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60 (Suppl. 1): i10–15. DOI: 10.1136/oem.60.suppl_1.i10.
13. Guiot J., Demarche S., Henket M. et al. Methodology for sputum induction and laboratory processing. *J. Vis. Exp.* 2017; (130): 56612. DOI: 10.3791/56612.
14. Олиферук Н.С., Аршинова С.С., Мартынов А.И., Пинегин Б.В. Нормативные параметры фагоцитарной системы человека, определенные с помощью проточной цитофлуориметрии: пособие для врачей клинической лабораторной диагностики. М.: МБК Консалтинг; 2009. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22684680>
15. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии: методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики. Краснодар: Изд-во Кубанского государственного медицинского университета; 2017. Доступно на: https://www.ksma.ru/cms/files/metodicheskie-rekomendacii-po-ng_2017.pdf
16. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Грубер И.М., Семенова И.Б. Иммуновак-ВП-4 в профилактике острых респираторных заболеваний в детских организованных коллективах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010; (6): 35–40. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=31267700>
17. Janeczek K., Kaczyńska A., Emeryk A., Cingi C. Perspectives for the use of bacterial lysates for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 839–850. DOI: 10.2147/JAA.S360828.
18. Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J. et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.08.07.20170258.
19. Isho B., Abe K.T., Zuo M. et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe5511.
20. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a bacterial lysate, reduces SARS-CoV-2 binding proteins on human bronchial epithelial cells. *Biomedicine*. 2021; 9 (11). DOI: 10.3390/biomedicine9111544.
21. Cirauqui C., Benito-Villalvilla C., Sánchez-Ramón S. et al. Human dendritic cells activated with MV130 induce Th1, Th17 and IL-10 responses via RPK2 and MyD88 signalling pathways. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (1): 180–193. DOI: 10.1002/eji.201747024.
22. Benito-Villalvilla C., Cirauqui C., Diez-Rivero C.M. et al. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (4): 924–935. DOI: 10.1038/mi.2016.112.
23. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell*. 2018; 172 (1–2): 147–161.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.034.
24. 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.
25. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
26. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (7): 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829.
27. Dzinamarira T., Murewanhema G., Mhango M. et al. COVID-19 prevalence among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 19 (1): 146. DOI: 10.3390/ijerph19010146.
28. Егорова Н.Б., Акхматова Н.К., Семенова И.Б. et al. [Molecular and cellular bases of the immune regulation, immunodiagnostics and immunotherapy (experimental models)]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2006; 8 (2–3): 137–138. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-2-3-137-138 (in Russian).
29. Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. [Cell physiology of innate immune system: dendritic cells]. *Immunologiya*. 2006; 27 (6): 368–378. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9432023> (in Russian).
30. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020; 181 (7): 1489–1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
31. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. [An immunotherapeutic concept of microbial antigen application in atopy and disorders associated with facultative microflora, as exemplified by a polycomponent Immunovac-VP-4 vaccine]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2008; 10 (1): 13–20. DOI: 10.15789/1563-0625-2008-1-13-20 (in Russian).
32. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. 2020. Available at: <http://profilaktika.ru/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-koronavirus-2019-ncov> (in Russian).
33. De Vries J., Michielsen H.J., Van Heck G.L. Assessment of fatigue among working people: a comparison of six questionnaires. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60 (Suppl. 1): i10–15. DOI: 10.1136/oem.60.suppl_1.i10.
34. Guiot J., Demarche S., Henket M. et al. Methodology for sputum induction and laboratory processing. *J. Vis. Exp.* 2017; (130): 56612. DOI: 10.3791/56612.
35. Олиферук Н.С., Аршинова С.С., Мартынов А.И., Пинегин Б.В. [Normative parameters of the human phagocyte system determined by flow cytometry: manual for doctors of clinical laboratory diagnostics]. Moscow: MBK Konsalting, 2009. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22684680> (in Russian).
36. Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V. et al. [Methods for a comprehensive assessment of the functional activity of neutrophilic granulocytes in normal and pathological conditions: Guidelines for immunologists-allergists, doctors and biologists of clinical laboratory diagnostics]. Krasnodar: Publishing House of the Kuban State Medical University; 2017. Available at: https://www.ksma.ru/cms/files/metodicheskie%20rekomendacii%20po%20ng_2017.pdf (in Russian).
37. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Грубер И.М., Семенова И.Б. [Immunovac-VP-4 in the prevention of acute respiratory diseases in children’s organized groups]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2010; (6): 35–40. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=31267700> (in Russian).
38. Janeczek K., Kaczyńska A., Emeryk A., Cingi C. Perspectives for the use of bacterial lysates for the treatment of allergic rhinitis: A systematic review. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 839–850. DOI: 10.2147/JAA.S360828.
39. Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J. et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.08.07.20170258.
40. Isho B., Abe K.T., Zuo M. et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe5511.
41. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a bacterial lysate, reduces SARS-CoV-2 binding proteins on human bronchial epithelial cells. *Biomedicine*. 2021; 9 (11). DOI: 10.3390/biomedicine9111544.

Поступила: 11.07.22
Принята к печати: 17.08.22

References

1. World Health Organization. Russian Federation Coronavirus (COVID-19) statistics. Available at: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
2. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.

21. Cirauqui C., Benito-Villalvilla C., Sánchez-Ramón S. et al. Human dendritic cells activated with MV130 induce Th1, Th17 and IL-10 responses via RIPK2 and MyD88 signalling pathways. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (1): 180–193. DOI: 10.1002/eji.201747024.
22. Benito-Villalvilla C., Cirauqui C., Diez-Rivero C.M. et al. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (4): 924–935. DOI: 10.1038/mi.2016.112.
23. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell.* 2018; 172 (1–2): 147–161.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.034.

Received: July 11, 2022

Accepted for publication: August 17, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Крюкова Надежда Олеговна — ассистент, аспирант 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.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Nadezhda O. Kryukova, Assistant, Post-Graduate Student, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Абрамова Наталья Дмитриевна — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: and960911@gmail.com, (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-0515>)

Natalia D. Abramova, Post-Graduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera"; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: and960911@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-0515>)

Хромова Екатерина Александровна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: kate.khromova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4003-9976>)

Ekaterina A. Khromova, Candidate of Medicine, Research Associate, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera"; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: kate.khromova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4003-9976>)

Хасанова Альбина Альбертовна — аспирант кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8422) 41-20-88; e-mail: albinafazer@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-7548>)

Al'bina A. Khasanova, Post-Graduate Student, Department of Infectious Diseases Ulyanovsk State University; tel.: (8422) 41-20-88; e-mail: albinafazer@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-7548>)

Бишева Ирина Васильевна — научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: ibisheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>)

Irina V. Bishcheva, Research Associate, Laboratory of Mechanisms of Regulation of Immunity, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera"; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: ibisheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>)

Сходова Светлана Анатольевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: skhodova2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-9307>)

Svetlana A. Skhodova — Candidate of Biological sciences, Leading Researcher, Laboratory of Mechanisms of Regulation of Immunity, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera"; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: skhodova2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-9307>)

Костин Михаил Петрович — д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, 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 Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera"; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор 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.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Свитич Оксана Анатольевна — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Oxana A. Svitich, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera"; Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

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/0000-0002-6808-5528>)

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), Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Участие авторов

Крюкова Н.О. — сбор и обработка материала, написание текста статьи
Абрамова Н.Д. — проведение лабораторных исследований (иммуноферментный анализ)

Хромова Е.А. — организация проведения исследования, закупка расходных материалов, проведение лабораторных исследований

Хасанова А.А. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста статьи

Бишева И.В. — проведение лабораторных исследований (оценка фагоцитарного звена иммунитета, проточная цитофлуориметрия)

Сходова С.А. — проведение лабораторных исследований (оценка фагоцитарного звена иммунитета, проточная цитофлуориметрия)

Костинов М.П. — разработка концепции, дизайна исследования, редактирование текста статьи

Свитич О.А. — редактирование текста статьи

Баранова И.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи

Чучалин А.Г. — разработка концепции, дизайна исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации

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

Authors Contribution

Kryukova N.O. — collecting and processing of the material, writing the text
Abramova N.D. — conducting laboratory tests (enzymatic immunoassay)

Khromova E.A. — organization of the study, purchase of consumables, laboratory research

Khasanova A.A. — analysis and interpretation of the data obtained, editing the text of the article

Bisheva I.V. — conducting laboratory tests (assessment of the phagocytic link of immunity, flow cytometry)

Skhodova S.A. — conducting laboratory tests (assessment of the phagocytic link of immunity, flow cytometry)

Kostinov M. P. — study design development, editing the text of the article

Svitich O.A. — editing the text of the article

Baranova I.A. — collecting and processing the material, writing and editing the text of the article

Chuchalin A.G. — study design development, final approval of the manuscript for publication

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Влияние физической реабилитации в постковидном периоде на переносимость физической нагрузки: результаты открытого контролируемого исследования

С.Ю. Чикина^{1,2}, А.В. Кулешов¹ ✉, Н.В. Никитина¹, Н.Н. Мещерякова^{1,3}

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Интеграмед»: 107023, Россия, Москва, Мажоров пер., 7–7А, стр. 8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ 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

Резюме

В последние 2 года актуальна тема физической реабилитации больных, перенесших *COroNaVirus Disease-19* (COVID-19) с поражением легких. Однако ее проведению в амбулаторных условиях посвящены единичные публикации. **Целью** настоящего исследования явилось изучение эффективности физической реабилитации в лечении постковидного синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с поражением легких. **Материалы и методы.** Выполнено нерандомизированное проспективное открытое контролируемое исследование. Пациенты, обратившиеся в клинику по поводу перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной вирусной пневмонией, направлялись на физическую реабилитацию в амбулаторных условиях под наблюдением медицинского персонала. Анализировались результаты 6-минутного шагового теста (6-МШТ), выраженность одышки по шкале Борга и насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) до и после нагрузки. **Результаты.** Группу реабилитации составили 24 пациента, группу контроля — 6 больных. Исходные и демографические характеристики в обеих группах не имели достоверных различий. За период наблюдения в группе реабилитации достоверно увеличилось расстояние 6-МШТ ($p = 0,000018$), уменьшилась частота пульса в покое ($p = 0,017$) и после нагрузки ($p = 0,017$), улучшилась SpO_2 в покое ($p = 0,030$) и после нагрузки ($p = 0,0021$), уменьшилась одышка в конце нагрузки ($p = 0,017$). В группе контроля ни один из исследуемых показателей статистически достоверно не изменился. В группе реабилитации, по сравнению с контрольной, в конце периода наблюдения среднее расстояние в 6-МШТ увеличилось на $63,2 \pm 36,3$ м по сравнению с исходным $14,0 \pm 28,8$ м ($p = 0,01$), нарастание одышки во время 6-МШТ было менее выраженным (0 (0–1) баллов vs 1 (1–2) балл соответственно; $p = 0,033$). **Заключение.** Физическая реабилитация в амбулаторных условиях под наблюдением медицинского персонала ускоряет восстановление физической толерантности пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких.

Ключевые слова: COVID-19, физическая реабилитация, 6-минутный шаговый тест, десатурация.

Конфликт интересов. Авторы не имеют конфликта интересов, связанных с данной публикацией.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие.

Финансирование. Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Чикина С.Ю., Кулешов А.В., Никитина Н.В., Мещерякова Н.Н. Влияние физической реабилитации в постковидном периоде на переносимость физической нагрузки: результаты открытого контролируемого исследования. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 728–736. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-728-736

Effects of physical rehabilitation on exercise tolerance in post-COVID patients: results of an open controlled trial

Svetlana Yu. Chikina^{1,2} ✉, Andrey V. Kuleshov¹, Nataliya V. Nikitina¹, Nataliya N. Meshcheryakova^{1,3}

¹ Limited Liability Company “Integrated”: Mazhorov per. 7–7A, build. 8, Moscow, 107023, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The issue of physical rehabilitation of post-COVID patients stays relevant up to this day. Most publications discuss inpatient rehabilitation and only few publications describe outpatient physical rehabilitation of such patients. **The aim.** Our study was performed to investigate efficacy of outpatient physical rehabilitation of post-COVID patients with lung injury. **Methods.** This was a prospective non-randomized open controlled study. All patients with COVID-19-associated lung injury were referred to supervised outpatient rehabilitation program. We analyzed 6-minute walk test (6-MWT) results, evaluation of dyspnea using Borg scale and assessment of oxygen saturation (SpO_2) using pulse oxymeter before and after walking. **Results.** The rehabilitation group included 24 patients and the control group included 6 patients. The baseline and demographic findings did not differ significantly between the groups. The 6-minute distance (6-MWD) ($p = 0.000018$), heart rate at rest ($p = 0.017$) and after walking ($p = 0.017$), dyspnea after walking ($p = 0.017$), oxygen saturation at rest ($p = 0.030$) and after walking ($p = 0.0021$) improved significantly in the rehabilitation

group and did not change significantly in the control group. At the end of the study, 6-MWD increased by 63.2 ± 36.3 m in the rehabilitation group compared to 14.0 ± 28.8 m in the control group ($p = 0.01$) and exertional dyspnea score increased by 0 (0 – 1) compared to 1 (1 – 2) in the control group ($p = 0.033$). Conclusion. Supervised outpatient physical rehabilitation in outpatient settings can accelerate physical recovery in post-COVID patients with lung injury.

Key words: COVID-19, physical rehabilitation, 6-minute walk test, desaturation.

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

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All subjects signed a voluntary informed consent.

Funding. The study was not sponsored.

For citation: Chikina S.Yu., Kuleshov A.V., Nikitina N.V., Meshcheryakova N.N. Effects of exercise rehabilitation on physical tolerance in post-COVID patients: results of an open controlled trial. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 728–736 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-728-736

Наряду с терапией и прогнозированием течения *COroNaVirus Disease-19* (COVID-19) научный и практический интерес вызывают отдаленные последствия этого заболевания. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, не имеющая альтернативных причин персистенция симптомов как минимум в течение 2 мес. после вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной коронавирусом *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2), рассматривается как постковидный синдром [1]. Ранее описаны долговременные последствия вирусных поражений при гриппе А (H7N9) [2], А (H1N1) [3], SARS [4]. После этих заболеваний нарушения легочной функции и газообмена, снижение переносимости физической нагрузки и качества жизни сохранялись у некоторых больных в течение 2–5 лет.

Значимость легочной реабилитации для пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, была признана в самом начале пандемии [1]. Первоначально обсуждалось проведение восстановительных процедур для больных тяжелой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в стационары [5–7]. Однако вскоре была признана необходимость легочной реабилитации для всех пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, вне зависимости от площади поражения легких [8]. Лечение COVID-19 сопряжено с длительной изоляцией, нередко с постельным режимом и вынужденной иммобилизацией, в т. ч. в отделении реабилитации и интенсивной терапии, и с многочасовым пребыванием в prone-позиции, что негативно сказывается на состоянии скелетных мышц, особенно у пациентов пожилого возраста [9]. У пациентов, перенесших острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), особенно с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), после возвращения к самостоятельному дыханию нередко развивается слабость дыхательной мускулатуры [10]. При этом практически отсутствуют исследования эффективности физической реабилитации в амбулаторных условиях у пациентов, выписанных из стационара после перенесенной вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Опубликованные китайские клинические рекомендации по респираторной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, основаны на опыте предыдущих вспышек корона-

вирусной инфекции SARS и MERS [11]. В 2020 г. опубликованы Временные клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции¹ и проект Методических рекомендаций Российского научного медицинского общества терапевтов по медицинской реабилитации больных, перенесших COVID-19 инфекцию², однако они в основном экстраполируют опыт физической реабилитации пациентов с ОРДС разной этиологии, острым коронарным синдромом, хроническими бронхолегочными заболеваниями. Российские клинические исследования по реабилитации больных, перенесших COVID-19, выполнены либо в инфекционном [7], либо в специализированном реабилитационном стационаре [12]. Таким образом, в настоящее время недостает информации об эффективности разных режимов физической реабилитации у таких пациентов в амбулаторных условиях.

Целью исследования явилось изучение эффективности физической реабилитации в лечении постковидного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких. Сравнивалась переносимость физической нагрузки у больных, участвовавших и не участвовавших в амбулаторной программе физической реабилитации. Исследование выполнено в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Нерандомизированное проспективное открытое контролируемое исследование проводилось на базе амбулаторной пульмонологической клиники (Москва) в период 01.03.20–31.08.21.

Критерии включения:

- недавно перенесенный COVID-19, осложненный вирусной пневмонией;
- диагноз коронавирусной инфекции, подтвержденный на предыдущем этапе лечения в стационаре либо амбулаторных условиях;
- рекомендованная врачом физическая реабилитация с учетом клинических и анамнестических данных пациента.

Диагноз подтверждался после ПНК вируса SARS-CoV-2 в назальном / фарингеальном мазке, а у паци-

¹ Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>

² Доступно на: <https://cmokoronavirus.ru/info/ofdoc/who/>

ентов с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) — при сочетании типичной клинической картины COVID-19 и признаков вирусной пневмонии на компьютерной томограмме легких.

Критерии исключения:

- перенесенный COVID-19 без поражения легких;
- выделение SARS-CoV-2 (обнаружение РНК вируса в мазке из носа и ротоглотки);
- лихорадка и лабораторными признаками системного воспаления;
- кровохарканье;
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;
- стойкие нарушения сердечного ритма;
- гидроперикард и гидроторакс;
- активные онкологические заболевания.

Перед началом курса реабилитации и сразу после него выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) по стандартным правилам [13]. Помимо расстояния, пройденного в 6-МШТ, в начале и конце теста оценивались выраженность одышки по шкале Борга и насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) при помощи пульсоксиметра. Под десатурацией понимали снижение SpO_2 до уровня $< 90\%$ на фоне физической нагрузки или на $\geq 4\%$ от исходного значения [14]. Изменение одышки, частоты пульса и SpO_2 до и после 6-МШТ рассчитывали как разницу между начальным и конечным значениями и обозначали как Δ (дельта) соответствующего показателя.

Группу контроля составили пациенты, которые посетили < 5 занятий либо отказались от физической реабилитации в условиях клиники по причинам, не связанным с состоянием здоровья. Такие больные также выполняли 6-МШТ при первом и следующем визитах. Сроки повторного посещения клиники назначались лечащим врачом в рекомендательном порядке через 3–4 нед.

Физическая реабилитация предполагала ежедневные индивидуальные занятия в клинике под наблюдением среднего медицинского персонала. Полный курс включал в себя 10 занятий. В программу реабилитации входили упражнения для скелетных мышц с использованием гимнастической палки, эластичной ленты, гантелей весом от 0,5 до 2 кг, степпера. Для тренировки инспираторных мышц выполнялось дыхание с резистивной инспираторной нагрузкой на тренажере *Threshold IMT* (*Philips*, Нидерланды). Также в программу реабилитации было включено дыхание с положительным давлением на выдохе. При этом использовались дыхательные тренажеры *Pari O'PEP* (*Pari GmbH*, Германия), *Threshold PEP*, *Power Breathe* (*Power Breathe*, Великобритания). С помощью виброжилета проводилась высокочастотная осцилляция грудной стенки. Эти методики комбинировались индивидуально для каждого пациента с учетом клинических проявлений постковидного синдрома, возраста, сопутствующих заболеваний и статуса оксигенации. Каждое занятие длилось 60–90 мин. У пациентов с бронхообструктивным синдромом занятия физической реабилитацией предварялись небулайзерными ингаляциями

короткодействующих бронхолитических препаратов. Пациенты со снижением SpO_2 при физической нагрузке $< 90\%$ при дыхании комнатным воздухом выполняли физические упражнения на фоне ингаляции кислорода через назальные канюли. Поток кислорода подбирали индивидуально для достижения целевого уровня $SpO_2 \geq 90\%$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета *Statistica 12.0*. Категориальные признаки представлены как медиана и интерквартильный разброс, количественные — как средняя и среднеквадратическое отклонение. Для сравнения признаков между группами использовали U-критерий Манна–Уитни с поправкой Йетса (для малых выборок) и таблицы сопряженности 2×2 ; для сравнения признаков внутри групп — критерий Вилкоксона для парных сравнений. Сопутствующую патологию оценивали по индексу коморбидности Чарлсона [15].

Результаты

В период с 01.03.20 по 31.08.21 в программу физической реабилитации по поводу перенесенной COVID-ассоциированной пневмонии был включен 181 пациент. Впоследствии из программы был исключен 151 пациент в связи с неполными данными (отсутствие 6-МШТ до либо после курса реабилитации, отсутствие информации о SpO_2 либо одышке в начале или конце 6-МШТ и т. д.). Таким образом, в анализ вошли данные 30 обследованных: 24 больных закончили полный курс реабилитации и имели все необходимые данные, 6 пациентов составили группу контроля.

Группу реабилитации составили 14 мужчин и 10 женщин, группу контроля — 4 мужчины и 2 женщины. Средний возраст составил $51,3 \pm 13,1$ и $56,7 \pm 10,1$ года соответственно. В группе реабилитации 2 человека курили в прошлом, а еще двое были активными курильщиками. Статус курения остался невыясненным у 6, а 14 больных никогда не курили. В группе контроля 4 пациента были экс-курильщиками, 1 — активным курильщиком и 1 больной никогда не курил. Стаж курения и другие исходные данные пациентов представлены в табл. 1. Информация о сопутствующих заболеваниях имела для 17 из 24 больных группы реабилитации и для 5 из 6 пациентов группы контроля. В группе реабилитации наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь ($n = 8$), бронхиальная астма ($n = 3$) и ишемическая болезнь сердца ($n = 2$); по одному пациенту имели мочекаменную болезнь и язвенную болезнь; у 4 больных отсутствовали сопутствующие заболевания. В группе контроля были наиболее распространены гипертоническая болезнь ($n = 2$), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ($n = 2$) и хронический ринит ($n = 2$); один пациент страдал сахарным диабетом.

При первоначальном обращении пациенты предъявляли жалобы на слабость (17 человек в группе реабилитации и 2 больных в группе контроля), одышку при физической активности (11 и 5 пациентов соответственно), кашель (13 и 3 больных соответственно).

Таблица 1
Исходные характеристики пациентов
Table 1
Baseline characteristics of the patients

Показатель	Группа реабилитации	Группа контроля	p
	n = 24	n = 6	
Возраст, годы	51,3 ± 13,1	56,7 ± 10,1	0,42
Пол, n:			
• мужской	14	4	
• женский	10	2	
Стаж курения, пачко-лет	0,81 ± 2,5	10,3 ± 12,6	0,0023
Индекс Чарлсона	1,0 (0–1,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,19
Площадь поражения легких при окончании острого периода, л (%)			
< 25 %	5 (20,8)	0	0,29
25–50 %	11 (45,8)	2 (33,3)	0,47
50–75 %	3 (12,5)	3 (50)	0,075
> 75 %	4 (16,7)	1 (16,7)	0,75
нет данных	1 (4,2)	0	0,80
Время от начала заболевания, дни	52,5 ± 32,8	100,5 ± 81,8	0,092
Период между 1-м и 2-м обследованиями, дни	19,3 ± 11,9	42,5 ± 11,7	0,0008
Среднее число реабилитационных занятий на 1 пациента	10 (5–20)	0	0,000038
Доза сГКС в период реабилитации, мг*	1,46 ± 0,47	0,83 ± 0,85	0,94
Длительность терапии сГКС в реабилитационном периоде, дни	2,83 ± 0,47	13,67 ± 0,85	0,90
ФЖЕЛ, л	3,77 ± 0,92	3,75 ± 1,32	0,91
ФЖЕЛ, % _{доп.}	98,50 ± 16,89	100,33 ± 37,22	0,81
ОФВ ₁ , л	3,22 ± 0,93	3,19 ± 1,18	1,00
ОФВ ₁ , % _{доп.}	97,84 ± 17,98	102,67 ± 33,13	0,81
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	81,97 ± 7,96	82,67 ± 4,16	0,81

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – в пересчете на преднизолон.

Note: *, calculated as prednisolone.

Помимо этого, пациенты жаловались на боль в груди, тахикардию, эпизоды затрудненного дыхания, не связанные с физической нагрузкой. Также больных беспокоили дистанционные хрипы, субфебрильная температура, потливость, аносмия (табл. 2).

Группы статистически достоверно не различались по возрасту, стажу курения, индексу Чарлсона и периоду от начала заболевания до обращения в клинику. В группе реабилитации проведено от 5 до 21 занятия. В группе контроля никто из пациентов не посетил ни одного занятия (см. табл. 1). Интервал между первым и повторным обследованиями составил 19,3 ± 11,9 дня в группе реабилитации и 42,5 ± 11,7 дня в группе контроля (p = 0,0008).

Спирометрия выполнялась 10 больным группы реабилитации и 3 пациентам группы контроля. В группе реабилитации нарушения легочной функции по обструктивному типу выявлены у 1 человека, у остальных легочная функция не была нарушена. В группе контроля у 1 пациента данные спирометрии позволяли заподозрить нарушения легочной функции по рестриктивному типу, у 2 больных показатели не выходили за пределы нормы.

Таблица 2
Исходные клинические симптомы пациентов; n (%)
Table 2
Baseline clinical signs and symptoms of the patients; n (%)

Симптом	Группа реабилитации	Группа контроля
	n = 24	n = 6
Слабость	17 (70,8)	2 (33,3)
Кашель	13 (54,2)	3 (50)
Одышка при нагрузке	11 (45,8)	5 (83,3)
Тахикардия	5 (20,8)	1 (16,7)
Затрудненное дыхание	4 (16,7)	1 (16,7)
Боль в грудной клетке	3 (12,5)	1 (16,7)
Субфебрильная температура	2 (8,3)	0
Потливость	2 (8,3)	1 (16,7)
Дистанционные хрипы	1 (4,2)	1 (16,7)
Аносмия	1 (4,2)	0

Таблица 3
Исходные результаты 6-минутного шагового теста
Table 3
Baseline 6-minute walk test

Показатель	Основная группа (n = 24)	Группа контроля (n = 6)	p
Расстояние, м	397,5 ± 134,9	495,7 ± 58,8	0,087
До нагрузки:			
частота пульса, ударов в 1 мин	97,0 (79,0–101,0)	80,0 (66,0–94,0)	0,20
SpO ₂ , %	96,5 (95,0–97,0)	96,0 (94,0–97,0)	0,85
одышка по шкале Борга, баллы	0 (0–1,5)	0,25 (0–1,0)	0,98
После нагрузки:			
частота пульса, ударов в 1 мин	111,0 (97,0–119,5)	107,5 (103,0–120,0)	0,89
SpO ₂ , %	95,5 (91,5–97,0)	93,0 (87,0–96,0)	0,52
одышка по шкале Борга, баллы	1,0 (0,5–3,0)	2,5 (2,0–3,0)	0,14
Δ частоты пульса, ударов в 1 мин	19,5 (10,0–26,5)	34,5 (9,0–39,0)	0,29
Δ SpO ₂ , %	–1,0 ([–7,0]–0)	–3,5 ([–6,0]–[–1,0])	0,66
Δ одышки по шкале Борга, баллы	0,75 (0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	0,085

Примечание: SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом.

Исходные результаты 6-МШТ достоверно не различались между группами (табл. 3). Снижение SpO₂ до уровня < 90 % и / или на ≥ 4 % от исходного значения в 6-МШТ наблюдалось у 4 из 24 пациентов группы реабилитации и у 3 из 6 человека в группе контроля ($p = 0,12$).

За период наблюдения расстояние, пройденное в 6-МШТ, в группе реабилитации достоверно увеличилось ($p = 0,000018$), уменьшилась частота пульса в покое ($p = 0,017$) и после нагрузки ($p = 0,017$), улучшилась SpO₂ в покое ($p = 0,030$) и после нагрузки ($p = 0,0021$), уменьшилась одышка в конце нагруз-

ки ($p = 0,017$). В группе контроля ни один из исследуемых показателей достоверно не изменился (см. рисунок).

В конце наблюдения в группе реабилитации среднее расстояние, пройденное в 6-МШТ, увеличилось на $63,2 \pm 36,3$ м по сравнению с $14,0 \pm 28,8$ м в группе контроля (Δ расстояния в 6-МШТ; $p = 0,01$). Нарастание одышки во время 6-МШТ было менее выраженным: Δ одышки по шкале Борга 0 (0–1,0) балла у занимавшихся по программе физической реабилитации vs 1 (1,0–2,0) балл в группе контроля ($p = 0,033$).

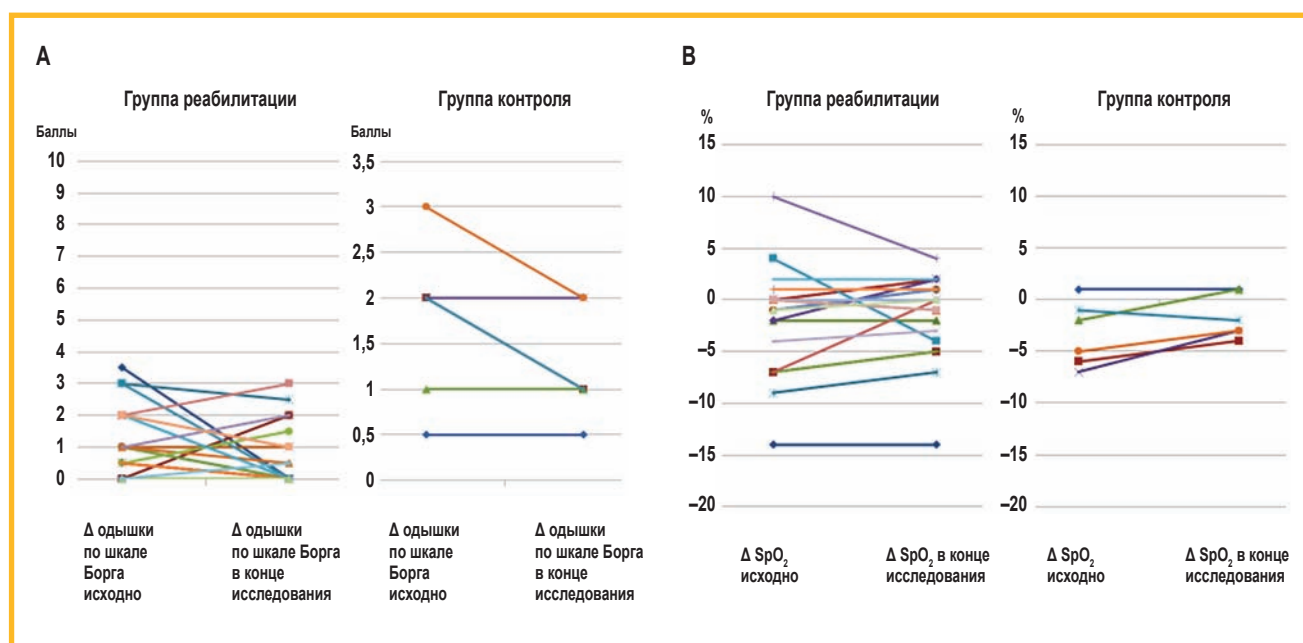


Рисунок. Динамика одышки по шкале Борга (А) и сатурации кислородом по данным 6-минутного шагового теста (В) за период наблюдения

Примечание: SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом.

Figure. Change in dyspnea on the Borg scale (A) and oxygen saturation according to the 6-minute walk test (B) during the observation period

Обсуждение

В открытом контролируемом клиническом исследовании в условиях реальной практики показано, что физическая реабилитация в амбулаторных условиях ускоряет восстановление толерантности к нагрузке у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких. После 10 ежедневных тренировок скелетных и дыхательных мышц у пациентов достоверно увеличилось пройденное в 6-МШТ расстояние, уменьшились десатурация и одышка в конце нагрузки по сравнению с контрольными показателями. У пациентов группы контроля, не занимавшихся по программе физической реабилитации, перечисленные показатели достоверно не изменились, хотя у этих больных интервал времени между первым и повторным обследованиями составил 42 дня по сравнению с 19 днями в группе реабилитации.

Эффективность физической реабилитации в амбулаторных условиях у больных, выписанных из стационара после перенесенной инфекции COVID-19, описана *K.Liu et al.*, однако авторы отбирали людей старшего возраста и без хронических бронхолегочных заболеваний. Кроме того, из исследования исключали больных с $SpO_2 < 85\%$ [16]. В отличие от работы *K.Liu et al.*, в настоящую программу реабилитации вовлекались пациенты с любыми хроническими заболеваниями, если к началу исследования обострения отсутствовали. Кроме того, пациенты с десатурацией на фоне нагрузки получали ингаляционный кислород во время занятий. Поток которого регулировали для поддержания SpO_2 на уровне $\geq 90\%$.

У основной доли пациентов в настоящем исследовании поражение легких было среднетяжелым или легким: при включении в исследование у 46 % группы реабилитации и у 33 % группы контроля площадь поражения легких составляла $\leq 50\%$. Только у 4 и 1 пациента соответственно легкие были поражены на $\geq 75\%$. Безусловно, это связано с тем, что у пациентов с обширными постковидными изменениями в легких, скорее всего, более тяжелая дыхательная недостаточность. Следовательно, такие больные не могут посещать амбулаторные занятия. Широко обсуждается эффективность дистанционных программ физической реабилитации, предназначенных для этой категории пациентов.

Анализ показателей легочной функции у больных, перенесших COVID-19, позволяет сделать вывод, что результатов спирометрии недостаточно для оценки функционального статуса в этой ситуации. У большинства пациентов спирометрические показатели были нормальными, в то время как у 16 % больных группы реабилитации и у половины группы контроля при ходьбе в произвольном темпе развивалась десатурация. Согласно результатам недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа, у перенесших COVID-19 пациентов наиболее частым (39 % случаев) нарушением легочной функции является снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). Реже встречаются рестриктивные нарушения (15 %), а обструктивные

нарушения легочной функции диагностируются только у 7 % больных [17]. Поскольку измерение DL_{CO} малодоступно, более простым и информативным методом оценки функционального состояния пациентов с постковидным синдромом является 6-МШТ. К тому же для терапевтической стратегии диагностика десатурации в данной клинической ситуации более важна, чем выявление обструктивных либо рестриктивных нарушений легочной функции.

На фоне физической реабилитации расстояние, пройденной в 6-МШТ, увеличилось в среднем на 63 м по сравнению с 18 м в группе контроля. *K.Liu et al.* получили похожие результаты, хотя в их исследовании расстояние возросло на 49,6 и 1,5 м соответственно [16]. Возможно, это связано со старшим возрастом больных (66,7 года в группе реабилитации и 69,3 года в группе контроля по сравнению с 51,3 и 56,7 годами соответственно в настоящем исследовании).

Также представляет интерес работа *J.S.Rogers-Brown et al.*, показавших, что пациенты, перенесшие острый COVID-19 и направленные в амбулаторную реабилитационную клинику, имели худшие показатели физического состояния, чем пациенты с онкологией. Так, пациенты с постковидным синдромом проходили в 6-МШТ 303 м по сравнению с 377 м в группе онкологических больных [18]. Это расстояние значительно меньше, чем то, которое постковидные пациенты прошли в настоящем исследовании (397 и 495 м в группах реабилитации и контроля соответственно), хотя возраст больных был сходным (56 лет и 61 год в основной и контрольной группах в исследовании *J.S.Rogers-Brown et al.* и 51,3 и 56,7 года соответственно в настоящем исследовании). В то же время *J.S.Rogers-Brown et al.* не сообщают о сопутствующих заболеваниях и площади поражения — факторах, которые могут вносить вклад в результат 6-МШТ.

О.В.Каменская и др. также показали улучшение физической толерантности у перенесших COVID-19 пациентов на фоне физической реабилитации на постстационарном этапе. Однако в этом исследовании отсутствовала группа контроля, а для оценки переносимости физической нагрузки использовалось кардиореспираторное нагрузочное тестирование, практически недоступное в медицинских учреждениях амбулаторного звена [12].

В настоящем исследовании программа физической реабилитации предполагала тренировку инспираторных мышц с помощью тренажера *Threshold IMT*. В нескольких публикациях описано, что тренировка инспираторных мышц у пациентов, перенесших ИВЛ по поводу ОРДС, в частности, связанного с COVID-19, ускоряет сроки выздоровления [19]. Ввиду небольшой численности выборки в настоящем исследовании не была выделена подгруппа пациентов с тяжелым течением COVID-19, хотя 2 человека из группы реабилитации также получали ИВЛ во время стационарного лечения в острой фазе заболевания.

Пациентам группы контроля, отказавшимся от физической реабилитации в условиях клиники, лечащие врачи рекомендовали заниматься лечебной физкультурой.

турой в домашних условиях. Однако результат такой реабилитации оказался значительно хуже, чем эффект от занятий под наблюдением медицинского персонала. Аналогичные эффекты домашних тренировок без участия медицинского персонала описывались и ранее для больных хронической обструктивной болезнью легких [20]: при самостоятельных занятиях пациенты либо не следят за регулярностью, либо не достигают необходимой интенсивности нагрузки.

Физическая реабилитация важна и с психологической точки зрения, о чем пишут многие авторы [18, 21, 22]. В настоящем исследовании мы не оценивали психологическое состояние пациентов в рамках реабилитационной программы. Однако в беседах с пациентами выяснилось, что после выписки из стационара больные, особенно со значительными постковидными изменениями в легких, нарушениями газообмена, одышкой при повседневной физической активности, нередко испытывают дефицит врачебного внимания. Причина в том, что все ресурсы поликлиник направлены на выявление и лечение пациентов с острым COVID-19, а терапия постковидного синдрома сводится только к назначению лекарственных препаратов, эффективность которых в данной ситуации еще предстоит исследовать. Вовлечение в программы физической реабилитации помогает пациентам не только улучшить переносимость нагрузки и быстрее вернуться к активной жизни, но и преодолеть депрессивные состояния и панические атаки. Подобным состояниям нередко подвержены больные, перенесшие коронавирусную инфекцию среднетяжелого и тяжелого течения.

У настоящего исследования имеются недостатки. Во-первых, это малая численность контрольной группы, компенсируемая за счет статистических методов обработки данных для малых выборок (тест Манна–Уитни с поправкой Йетса). Во-вторых, это нерандомизированный характер исследования. Рандомизация не использовалась из соображений этики, поскольку в этом случае пришлось бы исключать из программы реабилитации пациентов, желающих заниматься и имеющих показания к таким тренировкам.

Заключение

Таким образом, физическая реабилитация показана пациентам, перенесшим COVID-19 с поражением легких, независимо от тяжести и площади вирусной пневмонии. Программы физической реабилитации в амбулаторных условиях улучшают переносимость повседневных физических нагрузок, позволяют снизить одышку и десатурацию при нагрузке. Физическая реабилитация под наблюдением медицинского персонала более эффективна, чем самостоятельные занятия в домашних условиях.

Литература

- Singh S. Post-COVID-19 rehabilitation. In: Fabre A., Hurst J.R., Ramjug Sh., eds. COVID-19. *Eur. Respir. Monograph*. 2021; 197–213. DOI: 10.1183/2312508X.10024520.
- Chen J., Wu J., Hao S. et al. Long term outcomes in survivors of epidemic Influenza A (H7N9) virus infection. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 17275. DOI: 10.1038/s41598-017-17497-6.
- 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.
- 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.
- Curci C., Pisano F., Bonacci E. et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 56 (5): 633–641. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06339-X.
- Büsching G., Zhang Z., Schmid J.P. et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe and critically ill COVID-19 patients: a controlled study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (17): 8956. DOI: 10.3390/ijerph18178956.
- Лядов К.В., Конева Е.С., Полушкин В.Г. и др. Дыхательная реабилитация у больных вирусной пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 569–576. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-569-576.
- D'Cruz R.F., Waller M.D., Perrin F. et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res.* 2020; 7 (1): 00655-2020. DOI: 10.1183/23120541.00655-2020.
- Demeco A., Marotta N., Barletta M. et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48 (8): 300060520948382. DOI: 10.1177/0300060520948382.
- Herridge M.S., Moss M., Hough C.L. et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 725–738. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8.
- Zhao H.M., Xie Y.X., Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (13): 1595–1602. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000848.
- Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова А.С. и др. Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 710–717. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717.
- Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
- Singh S.J., Puhon M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
- Quan H., Li B., Couris C.M. et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173 (6): 676–682. DOI: 10.1093/aje/kwq433.
- Liu K., Zhang W., Yang Y. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2020; 39: 101166. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
- 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.
- Rogers-Brown J.S., Wanga V., Okoro C. et al. Outcomes among patients referred to outpatient rehabilitation clinics after COVID-19 diagnosis – united states, January 2020–March 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021; 70 (27): 967–971. DOI: 10.15585/mmwr.mm7027a2.
- Abodonyi A.M., Abdelbasset W.K., Awad E.A. et al. Inspiratory muscle training for recovered COVID-19 patients after wean-

ing from mechanical ventilation: a pilot control clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (13): e25339. DOI: 10.1097/MD.00000000000025339.

20. Candemir I., Ergun P., Kaymaz D. et al. Comparison of unsupervised home-based pulmonary rehabilitation versus supervised hospital outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (12): 1195–1203. DOI: 10.1080/17476348.2019.1675516.
21. Emmelkamp P.M.G. Psychological consequences of COVID-19. *Clin. Psychol. Psychother.* 2021; 28 (6): 1315–1316. DOI: 10.1002/cpp.2701.
22. Park H.Y., Jung J., Park H.Y. et al. Psychological consequences of survivors of COVID-19 pneumonia 1 month after discharge. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (47): e409. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e409.

Поступила: 31.01.22

Принята к печати: 12.08.22

References

1. Singh S. Post-COVID-19 rehabilitation. In: Fabre A., Hurst J.R., Ramjug Sh., eds. COVID-19. *Eur. Respir. Monograph*. 2021; 197–213. DOI: 10.1183/2312508X.10024520.
2. Chen J., Wu J., Hao S. et al. Long term outcomes in survivors of epidemic Influenza A (H7N9) virus infection. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 17275. DOI: 10.1038/s41598-017-17497-6.
3. Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Baymakanova G.E., Chernyak 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).
4. 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.
5. Curci C., Pisano F., Bonacci E. et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 56 (5): 633–641. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06339-X.
6. Büsching G., Zhang Z., Schmid J.P. et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe and critically ill COVID-19 patients: a controlled study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (17): 8956. DOI: 10.3390/ijerph18178956.
7. Lyadov K.V., Koneva E.S., Polushkin V.G. et al. [Randomized controlled study on pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients with pneumonia]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 569–576. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-569-576 (in Russian).
8. D'Cruz R.F., Waller M.D., Perrin F. et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res.* 2020; 7 (1): 00655-2020. DOI: 10.1183/23120541.00655-2020.
9. Demeco A., Marotta N., Barletta M. et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48 (8): 300060520948382. DOI: 10.1177/0300060520948382.
10. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L. et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 725–738. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8.
11. Zhao H.M., Xie Y.X., Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (13): 1595–1602. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000848.
12. Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S. et al. [Assessment of the effectiveness of medical rehabilitation after COVID-19 based on the functional capacity of the cardiovascular and respiratory systems]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 710–717. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717 (in Russian).
13. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
14. Singh S.J., Puhon M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
15. Quan H., Li B., Couris C.M. et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173 (6): 676–682. DOI: 10.1093/aje/kwq433.
16. Liu K., Zhang W., Yang Y. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2020; 39: 101166. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
17. 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.
18. Rogers-Brown J.S., Wang V., Okoro C. et al. Outcomes among patients referred to outpatient rehabilitation clinics after COVID-19 diagnosis – united states, January 2020–March 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021; 70 (27): 967–971. DOI: 10.15585/mmwr.mm7027a2.
19. Abodonya A.M., Abdelbasset W.K., Awad E.A. et al. Inspiratory muscle training for recovered COVID-19 patients after weaning from mechanical ventilation: a pilot control clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (13): e25339. DOI: 10.1097/MD.00000000000025339.
20. Candemir I., Ergun P., Kaymaz D. et al. Comparison of unsupervised home-based pulmonary rehabilitation versus supervised hospital outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (12): 1195–1203. DOI: 10.1080/17476348.2019.1675516.
21. Emmelkamp P.M.G. Psychological consequences of COVID-19. *Clin. Psychol. Psychother.* 2021; 28 (6): 1315–1316. DOI: 10.1002/cpp.2701.
22. Park H.Y., Jung J., Park H.Y. et al. Psychological consequences of survivors of COVID-19 pneumonia 1 month after discharge. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (47): e409. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e409.

Received: January 31, 2022

Accepted for publication: August 12, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением общества с ограниченной ответственностью «Интеграмед», ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. 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.: (495) 662-99-24; e-mail: clinic@integrated.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)
Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology Department, Integrated LLC, Assistant Lecturer, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 662-99-24; e-mail: clinic@integrated.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Кулешов Андрей Владимирович — к. м. н., главный врач общества с ограниченной ответственностью «Интеграмед»; тел.: (495) 662-99-24; e-mail: kuleshov@integrated.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-4871>)
Andrey V. Kuleshov, Candidate of Medicine, Hospital Chief Executive Officer, Integrated LLC; tel.: (495) 662-99-24; e-mail: kuleshov@integrated.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-4871>)

Никитина Наталья Владимировна — заместитель главного врача по лечебной работе общества с ограниченной ответственностью «Интеграмед»; тел.: (495) 662-99-24; e-mail: clinic@integrated.ru
Nataliya V. Nikitina — Deputy Director for Clinical Care, Integrated LLC; tel.: (495) 662-99-24; e-mail: clinic@integrated.ru

Мещерякова Наталья Николаевна — к. м. н., врач-пульмонолог общества с ограниченной ответственностью «Интеграмед», доцент кафедры

пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 662-99-24; e-mail: clinic@integamed.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1757-4137>)

Nataliya N. Meshcheryakova, Candidate of Medicine, pulmonologist, Integamed LLC, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 662-99-24; e-mail: clinic@integamed.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1757-4137>)

Участие авторов

Чикина С.Ю. — сбор материала, написание статьи
Кулешов А.В. — концепция исследования, сбор материала
Никитина Н.В. — сбор материала
Мещерякова Н.Н. — дизайн исследования, сбор материала

Authors Contribution

Chikina S.Yu. — data collection, original draft
Kuleshov A.V. — conceptualization, data collection
Nikitina N.V. — data collection
Meshcheryakova N.N. — conceptualization, data collection

Цефтазидим / авибактам в лечении обострения хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом: динамика клинических, микробиологических и функциональных показателей

Е.Л.Амелина^{1,2}, С.А.Красовский^{1,2}, О.Г.Мелихов^{3,4} ✉

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Региональная общественная организация «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка»: 119590, Россия, Москва, ул. Улофа Пальме, 1

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Институт клинических исследований»: 119590, Россия, Москва, ул. Улофа Пальме, 1

Резюме

Полирезистентность возбудителей легочной инфекции у пациентов с муковисцидозом (МВ) требует поиска новых терапевтических решений. **Целью** исследования явилась оценка влияния терапии цефтазидимом / авибактамом (цеф / ави) на клинические исходы обострения легочной инфекции при МВ. **Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное проспективное неинтервенционное исследование в одной группе в рутинной медицинской практике. После решения лечащего врача о назначении цеф / ави в протокол включались пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом МВ и обострением легочной инфекции. Обследование проводилось исходно, затем на 5–7-й, 21-й и 30-й дни. **Результаты.** Анализировались данные 32 пациентов: 12 (38 %) мужчин, 20 (63 %) женщин; средний возраст — 31,6 года. На 5–7-й день терапии признаки обострения сохранялись у 97 % пациентов, к 21-му дню — у 3 %. На 21-й день исследования улучшились показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) при $p < 0,001$. Доля пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ), превышавшим 10 мг / мл, снизилась с 71 до 9 %. Средняя плотность обсемененности мокроты снизилась с 7,2 до 5,5 КОЕ / мл. Улучшилось качество жизни (КЖ), согласно Пересмотренному опроснику по муковисцидозу (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* — CFQ-R). **Заключение.** У пациентов с МВ обострение респираторной инфекции ассоциировано с полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, иногда в сочетании с *Staphylococcus aureus*. В этой группе больных сохраняется высокая чувствительность к цеф / ави — до 91 % случаев, что подтверждает показания к применению данного антибактериального препарата в терапии обострения легочной инфекции при МВ. Курс цеф / ави приводил к купированию проявлений обострения легочной инфекции у 97 % пациентов с МВ, а также к достоверному улучшению показателей функции внешнего дыхания и SpO_2 , снижению уровня СРБ, уменьшению плотности обсемененности мокроты и улучшению КЖ. На фоне терапии цеф / ави не наблюдались случаи смерти, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также серьезные нежелательные лекарственные реакции.

Ключевые слова: муковисцидоз, антибиотикотерапия, легочная инфекция, цефтазидим / авибактам.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. **Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен 23.10.20 Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (125468, Россия, Москва, Ленинградский пр., 51). Перед началом исследования все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

Финансирование. Исследование проводилось при поддержке независимого медицинского гранта компании «Пфайзер».

Благодарности. Авторы выражают благодарность Светлане Игоревне Елькониной за общее руководство проектом и Екатерине Владимировне Макаровой за помощь в подготовке статьи.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Красовский С.А., Мелихов О.Г. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19 Цефтазидим / авибактам в лечении обострения хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом: динамика клинических, микробиологических и функциональных показателей. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 737–744. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-737-744

Ceftazidime/avibactam in the treatment of exacerbation of a chronic respiratory infection in patients with cystic fibrosis: dynamics of clinical, microbiological, and functional parameters

Elena L. Amelina^{1,2}, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Oleg G. Melikhov^{3,4} ✉

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

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

³ Non-commercial social foundation "The League of Clinical Research": ul. Ulofa Pal'me 1, Moscow, 119590, Russia

⁴ Institute of Clinical Research LLC: ul. Ulofa Pal'me 1, Moscow, 119590, Russia

Abstract

Multidrug resistance of pulmonary pathogens in patients with cystic fibrosis (CF) requires new therapeutic solutions. **The aim.** To assess the effect of ceftazidime/avibactam (cef/avi) on clinical outcomes of pulmonary exacerbation of cystic fibrosis. **Methods.** This open single-group observational prospective non-interventional study was conducted in the routine clinical practice settings. Patients over 18 years with a confirmed diagnosis of CF and an exacerbation of a pulmonary infection were included into the study after physician's decision to prescribe cef/avi. The examinations were performed at baseline and on Days 5 to 7, 21, and 30. **Results.** The analysis included data from 32 patients, 12 (38%) males and 20 (63%) females. The mean age was 31.6 years. Symptoms of exacerbation persisted in 97 % of patients on Days 5 to 7 of therapy and only in 3% at Day 21. FEV₁, FVC, SpO₂ also improved by Day 21 of the study (all — $p < 0.001$). By Day 21, proportion of patients with CRP above 10 mg/ml grew from 71 to 9%. The average density of sputum contamination decreased from 7.2 to 5.5 CFU/ml. Quality of life according to Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) questionnaire also improved. **Conclusion.** In patients with CF, exacerbation of lung infection in most cases is caused by multidrug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* sometimes in combination with *Staphylococcus aureus*. Infectious agents (*P. aeruginosa*) remain highly sensitive to cef/avi (up to 91%) in this population so this justifies the use of cef/avi in treatment of a CF exacerbation. cef/avi administration led to relief of the exacerbation symptoms in 97% CF patients, as well as to significant improvement in spirometry parameters, increase in the oxygenation index, decrease in CRP and density of sputum contamination, and improved the quality of life. cef/avi administration was not associated with lethal outcomes, ICU admission, or serious adverse drug reactions.

Keywords: cystic fibrosis, antibiotic therapy, lung infection, ceftazidime/avibactam.

Conflict of interests. All authors declare that there is no potential conflict of interest that has to be disclosed in this article.

Ethical expertise. The study was approved on 23 October 2020 by Independent Interdisciplinary Ethics Committee (Leningrandskiy pr. 51, Moscow, 125468, Russia). The written informed consent was obtained from all study subjects (patients) before inclusion into the study.

Funding. The study was supported by an independent medical grant from Pfizer.

Acknowledgements. We acknowledge the kind help of Svetlana I. El'konina (project management) and Ekaterina V. Makarova (manuscript writing).

For citation: Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Melikhov O.G. Ceftazidime/avibactam in the treatment of exacerbation of a chronic respiratory infection in patients with cystic fibrosis: dynamics of clinical, microbiological, and functional parameters. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 737–744 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-737-744

Муковисцидоз (МБ) — неизлечимое аутосомно-рецессивное заболевание, влияющее на качество жизни (КЖ) и ограничивающее ее продолжительность [1]. Ранним проявлением заболевания является формирование бронхоэктазов, что способствует развитию хронической бактериальной инфекции дыхательных путей [2, 3]. Эффективность антибактериальной терапии респираторных инфекций при МБ с течением времени снижается, поскольку частое применение массивной терапии антибиотиками широкого спектра действия вызывает формирование множественной лекарственной устойчивости [4].

Известно, что для взрослых больных МБ характерно инфицирование штаммами грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa* и комплекса *Burkholderia cepacia complex* (БСС) [5]. Колонизация этих бактерий в организме пациента с МБ ассоциирована с негативными клиническими исходами и требует особых подходов к лечению. Стоит отметить, что выбор антимикробной терапии таких инфекций очень ограничен; необходимы поиск и внедрение новых лекарственных препаратов [4–6].

Цефтазидим / авибактам (цеф / ави) представляет собой противомикробный препарат, сочетающий цефалоспорин 3-го поколения с не-β-лактамым ингибитором β-лактамаз [7, 8]. Изначально данное лекарственное средство одобрено в следующих случаях: при осложненных интраабдоминальных инфекциях (в комбинации с метронидазолом), осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит; при грамотрицательной внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии; при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии [2]. Впоследствии отмечена эффективность цеф / ави у лиц с МБ [8, 9].

Существенным преимуществом цеф / ави является низкая резистентность инфекционных агентов к данной комбинации и хорошая активность в отношении полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий. Это подтверждается данными *in vitro* [6] и *in vivo* [9–16].

Применение цеф / ави для лечения респираторных инфекций, вызванных *P. aeruginosa* у пациентов с МБ, оценивалось в нескольких работах [10–12].

По данным *M.B.Ekkelenkamp et al.*, при микробиологическом исследовании мокроты больных МБ процент резистентности к антибактериальным препаратам составлял: к цефепиму — 14 %, цефтазидиму — 11 %, цеф / ави — 7 %, цефтолозану / тазобактаму — 3 %; пиперациллину / тазобактаму — 12 %, меропенему — 18 %; имипенему — 32 %, азтреонаму — 23 %, ципрофлоксацину — 30 %, гентамицину — 30 %, тобрамицину — 12 %, амикацину — 18 %, колистину — 4 % [13].

H.S.Sader et al. также оценивали чувствительность *P. aeruginosa* на основании данных пациентов с МБ из нескольких стран [10]. Цеф / ави был наиболее активным препаратом (чувствительность — 96,0 %), за ним следовали цефтолозан / тазобактам (90,5 %), цефтазидим (80,6 %), пиперациллин / тазобактам (80,2 %) и тобрамицин (76,6 %). Цеф / ави сохранял активность в отношении бактерий, нечувствительных к меропенему, пиперациллину / тазобактаму или цефтазидиму, а также продемонстрировал значительную активность широкого спектра против *P. aeruginosa*, выделенной у пациентов с МБ по всему миру [10].

A.Soriano et al. провели ретроспективный анализ исследований с участием пациентов, получивших как минимум один курс терапии цеф / ави по поводу обострения легочной инфекции и не отвечавших на традиционную антибактериальную терапию [9]. Клиническая эффективность варьировалась в диапазоне от 100 до 45 %, резистентность к цеф / ави отмечалась

редко. Терапия сопровождалась снижением маркеров воспаления и улучшением функции легких. Не наблюдалось случаев острого почечного повреждения или повышения уровня трансаминаз [9].

Ряд исследователей отмечают положительный опыт использования цеф / ави у тяжелых пациентов после пересадки легких [14–16] и в педиатрической практике [16].

Несмотря на существенные данные в пользу эффективности и безопасности, для подробного изучения роли данного нового комбинированного препарата при МВ необходимы дополнительные исследования. В условиях российской клинической практики подобная работа не проводилась.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния терапии цеф / ави на динамику клинико-функциональных показателей и исходы обострения легочной инфекции при МВ. При этом ставились задачи изучить воздействия терапии цеф / ави на респираторную функцию, микробиологический профиль и КЖ пациентов, а также собрать дополнительные данные по безопасности применения цеф / ави в routine медицинской практике.

Материалы и методы

Открытое наблюдательное проспективное неинтервенционное исследование в одной группе госпитализированных лиц проводилось с января по сентябрь 2021 г. на базе пульмонологического отделения для больных муковисцидозом Городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения Москвы».

Пациенты с МВ включены в протокол после решения лечащего врача о назначении цеф / ави.

Критерии выбора терапии цеф / ави:

- микробиологический анализ мокроты, подтверждающий полирезистентность грамотрицательного возбудителя;
- неэффективность предшествовавшей антибактериальной терапии;
- отсутствие доступа к лучшей терапевтической опции.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов — ≥ 18 лет;
- диагноз МВ, подтвержденный медицинской документацией (история болезни, амбулаторная карта);
- обострение легочной инфекции при МВ, вызванной *P. aeruginosa*;
- назначение цеф / ави для лечения обострения легочной инфекции при МВ в соответствии со стандартной медицинской практикой;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- гиперчувствительность к цеф / ави в анамнезе;
- трансплантация легких в анамнезе;
- положительный анализ мокроты на наличие микроорганизмов с природной устойчивостью к цеф / ави (*Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

Препарат вводился каждые 8 ч по 2 500 мг, период инфузии составлял 2 ч. Дозировка корректировалась у пациентов с нарушением функции почек.

Исходно (1-й визит) собирались общая информация о пациенте (пол, возраст), анамнез заболевания, клинические данные, тяжесть состояния, показания к госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Также на данном этапе проводились спирометрия и микробиологическое исследование мокроты с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Кроме того, пациентам предлагалось заполнить Пересмотренный опросник по муковисцидозу (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* — CFQ-R) для определения КЖ.

Во время 2-го (5–7-й день) и 3-го визитов (21-й день) оценивались клинические данные и критерии тяжести состояния, случаи госпитализации в ОРИТ, данные спирометрии, результаты заполнения CFQ-R, показатели микробиологического анализа мокроты, любые изменения в терапии и нежелательные явления.

Во время 4-го визита (30-й день) больных обследовали на предмет наличия обострения легочной инфекции. Также на 30-й день получали информацию о летальных исходах, если таковые имелись.

Данные обрабатывались статистически посредством стандартных библиотек языка R. Количественные переменные при нормальном распределении представлены как $M \pm \sigma$ (*min–max*), где M — выборочное среднее, σ — стандартное отклонение, *min* и *max* — минимальное и максимальное значения. Количественные переменные при распределении, отличном от нормального (в большинстве случаев это временной интервал между событиями), представлены в виде Me (*min–max*), где Me — медиана. Для проверки переменных на соответствие нормальному распределению использовался тест Шапиро–Уилка. Дискретные величины (дихотомические, порядковые и категориальные переменные) представлены в виде абсолютных значений и процентов — n (%). Внутригрупповое сравнение проводилось с помощью парного критерия Стьюдента либо критерия Вилкоксона для связанных выборок при $p < 0,05$.

Результаты

Анализировались данные 32 госпитализированных пациентов с МВ и обострением легочной инфекции: 12 (38 %) мужчин, 20 (63 %) женщин; средний возраст — 31,6 (18–60) года. Средний ИМТ составил 19,0 кг / м².

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Назначение цеф / ави приводило к успешному купированию обострения легочной инфекции при МВ у большинства пациентов. Если на 5–7-й день терапии признаки обострения сохранялись у 31 (97 %) пациента, то к 21-му дню — только у 1 (3 %) больного. Подобная картина наблюдалась и во время 4-го визита (30-й день). Ни одного случая смерти не зафиксировано (табл. 2).

Цеф / ави назначался в 1-й день госпитализации по 2 500 мг 3 раза в день. На момент включения в исследование ни один пациент не получал антибактериальную терапию. Длительность приема цеф / ави

Таблица 1
Исходные характеристики пациентов (n = 32)Table 1
Patient baseline characteristics (n = 32)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
• мужской	12 (38)
• женский	20 (63)
Возраст, годы	31,6 ± 9,7 (18–60)
Масса тела, кг	53,4 ± 9,8 (40–76)
Рост, см	167,2 ± 8,1 (150–187)
ИМТ, кг / м ²	19,0 ± 2,25 (14,7–25,1)
Период между обострениями легочной инфекции, мес.	3 (1–13)
Сопутствующие заболевания (МКБ-10), n (%)	
B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней	1 (3)
B44 Аспергиллез	1 (3)
I1 Гипертоническая болезнь	1 (3)
J45 Бронхиальная астма	2 (6)
K74 Фиброз и цирроз печени	2 (6)
R16 Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках	2 (6)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

Таблица 2
Основные клинические исходы в рамках исследования (n = 32); n (%)Table 2
Main clinical outcomes during the study period (n = 32); n (%)

Клинические исходы	5–7-й день	21-й день	30-й день
Наличие обострения легочной инфекции при МВ	31 (97)	1 (3)	1 (3)
Смерть	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: МВ – муковисцидоз.

Таблица 3
Фармакоэпидемиологические характеристики к 21-му дню терапии (n = 32); n (%)Table 3
Pharmacoepidemiological characteristics by Day 21 of treatment, n = 32; n (%)

Окончание лечения и отмена цеф / ави	30 (94)
Преждевременное прекращение терапии цеф / ави	0 (0)
Продолжение терапии цеф / ави	2 (6)

Примечание: цеф / ави – цефтазидим / авибактам.

составила 16 (12–23) дней. Одному пациенту в качестве сопутствующей антибактериальной терапии был добавлен меропенем, 18 пациентов со *Staphylococcus aureus* дополнительно получали котримоксазол. Решения по использованию цеф / ави, принятые к 21-му дню терапии, представлены в табл. 3.

При анализе спирометрии выявлено улучшение функции внешнего дыхания на фоне терапии цеф / ави. В сравнении с исходными значениями, на 21-й день объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличился на 0,228 (11,8 %) л, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – на 0,37 (11,5 %) л, уровень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO₂) – на 3,7 % (для всех показателей $p < 0,001$). Изменения параметров спирометрии представлены в табл. 4.

Улучшение на фоне терапии цеф / ави выявлено и при оценке тяжести состояния. На 21-й день уменьшилась доля пациентов, у которых исходно определялся уровень С-реактивного белка (СРБ) >10 мг / мл, сократилась с 71 до 9 %. Госпитализация в ОРИТ и искусственная вентиляция легких не потребовались ни в одном случае.

При микробиологическом исследовании мокроты *P. aeruginosa* выделена у 32 (100 %) пациентов. У 18 (56 %) больных также обнаружен *S. aureus*, у 9 (28 %) обследованных выявлены иные возбудители.

Наблюдалась высокая резистентность *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам. У 4 (13 %) пациентов отмечалась низкая чувствительность данного

Таблица 4
Показатели спирометрии (n = 32)Table 4
Spirometry parameters (n = 32)

Показатель	Исходно	21-й день	p
ОФВ ₁ , л	1,323 ± 0,653 (0,51–2,70)	1,551 ± 0,808 (0,61–3,78)	< 0,001
ОФВ ₁ , % _{доп.}	38,44 ± 17,44 (17,0–72,6)	45,23 ± 20,29 (20,3–83,7)	< 0,001
ФЖЕЛ, л	2,540 ± 1,088 (1,12–5,84)	2,911 ± 1,130 (1,39–6,62)	< 0,001
ФЖЕЛ, % _{доп.}	61,00 ± 24,48 (2,5–117,9)	72,59 ± 22,64 (32,6–124,8)	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % _{доп.}	51,4 ± 11,6 (36–83)	51,3 ± 12,3 (33–79)	0,4
СОС _{25–75} , % _{доп.}	30,41 ± 15,06 (8,6–57,5)	37,18 ± 25,90 (1,7–82,9)	0,4
SpO ₂ , %	90,5 ± 5,6 (70–96)	94,2 ± 2,9 (85–98)	< 0,001

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; SpO₂ – насыщение кислородом.

микроорганизма к цефтазидиму, у 3 (9 %) — к коли-стину, у 1 (3 %) больного — к фосфомицину. Чувствительность к амикацину и к меропенему определялась в 21 (66 %) случае. В сравнении с перечисленными лекарственными средствами, цеф / ави обладал лучшим профилем: чувствительность к нему фиксировалась у 29 (91 %) пациентов (табл. 5). Кроме того, на фоне терапии цеф / ави средняя плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* снизилась с 7,2 до 5,5 КОЕ / мл на 21-й день исследования (см. табл. 5).

Исходно большинство пациентов связывали снижение КЖ с такими проявлениями, как прибавка в весе, заложенность носа, ушей и / или скопление слизи в горле, кашель с мокротой (в т. ч. приводящий к пробуждению ночью), «свистящее» дыхание, проблемы с дыханием, плохой аппетит (табл. 6).

В ходе исследования отмечалось улучшение КЖ, чему сопутствовал полный или частичный регресс всех симптомов. На 21-й день у подавляющего большинства пациентов беспокоящие их проявления сохранялись в «незначительной мере» или присутствовали «иногда» (табл. 6). Таким образом, благодаря применению цеф / ави у лиц с обострением легочной инфекции при МВ не только улучшались объективные клинические параметры, но и повышалось КЖ.

Безопасность цеф / ави оценивалась на 5–7-й и 21-й дни исследования. Ни у одного пациента не зафиксировано серьезных нежелательных лекарственных реакций.

Таблица 5
Микробиологическое исследование мокроты (n = 32); n (%)

Table 5
Microbiological examination of the sputum (n = 32); n (%)

Чувствительность <i>P. aeruginosa</i> к антибактериальным препаратам, исходно		
Цеф / ави	29 (91)	
Цефтазидим	4 (13)	
Амикацин	21 (66)	
Меропенем	21 (66)	
Эртапенем	0 (0)	
Колистин	3 (9)	
Фосфомицин	1 (3)	
Идентифицированный возбудитель легочного обострения МВ	Исходно	21-й день
<i>P. aeruginosa</i>	32 (100)	27 (84)
<i>S. aureus</i>	18 (56)	4 (13)
<i>H. influenzae</i>	0 (0)	0 (0)
Другие	9 (28)	5 (16)
Не выявлены	1 (3)	1 (3)
Плотность обсемененности мокроты <i>P. aeruginosa</i> , КОЕ / мл	7,2 ± 1,3 (4–8)	5,5 ± 2,2 (0–8)

Примечание: цеф / ави – цефтазидим / авибактам; МВ – муковисцидоз.

Таблица 6
Оценка качества жизни (n = 32); n (%)

Table 6
Quality of life assessment (n = 32); n (%)

Вопрос по CFQ-R, раздел V	Исходно	5–7-й день	21-й день
Укажите, как вы чувствовали себя в течение последних 2 нед.			
У вас были проблемы с прибавкой в весе?			
• В значительной мере	11 (34)	5 (16)	2 (6)
• Отчасти	9 (28)	10 (31)	6 (19)
• В незначительной мере	3 (9)	4 (13)	9 (28)
• Вообще нет	9 (28)	13 (41)	15 (47)
У вас наблюдались заложенность носа, ушей и/или скопление слизи в горле, грудной клетке и т. п.?			
• В значительной мере	19 (59)	1 (3)	0 (0)
• Отчасти	8 (25)	8 (25)	3 (9)
• В незначительной мере	4 (13)	16 (50)	16 (50)
• Вообще нет	1 (3)	7 (22)	13 (41)
Вы кашляли в течение дня?			
• В значительной мере	21 (66)	1 (3)	0 (0)
• Отчасти	10 (31)	18 (56)	5 (16)
• В незначительной мере	1 (3)	11 (34)	16 (50)
• Вообще нет	0 (0)	2 (6)	11 (34)
Вы откашливали мокроту?			
• В значительной мере	25 (78)	5 (16)	1 (3)
• Отчасти	4 (13)	15 (47)	6 (19)
• В незначительной мере	3 (9)	12 (38)	20 (63)
• Вообще нет	0 (0)	0 (0)	5 (16)

Начало. Продолжение табл. 6 см. на стр. 742

Окончание табл. 6. Начало см. на стр. 741

В большинстве случаев мокрота была:			
• светлая	0 (0)	1 (3)	4 (13)
• светло-желтая	3 (0)	10 (31)	13 (41)
• желто-зеленая	16 (50)	20 (63)	11 (34)
• зеленая с примесью	13 (41)	1 (3)	0 (0)
• затрудняюсь с ответом	0 (0)	0 (0)	4 (13)
Как часто в течение последних 2 нед.:			
У вас было «свистящее» дыхание			
• Всегда	5 (16)	0 (0)	0 (0)
• Часто	8 (25)	3 (10)	1 (3)
• Иногда	14 (44)	12 (39)	8 (25)
• Никогда	5 (16)	16 (52)	23 (72)
У вас были проблемы с дыханием			
• Всегда	6 (19)	2 (6)	1 (3)
• Часто	14 (44)	2 (6)	1 (3)
• Иногда	11 (34)	19 (59)	11 (34)
• Никогда	1 (3)	9 (28)	19 (59)
Вы просыпались ночью из-за кашля			
• Всегда	5 (16)	1 (3)	0 (0)
• Часто	9 (28)	0 (0)	0 (0)
• Иногда	11 (34)	13 (41)	7 (22)
• Никогда	7 (22)	18 (56)	25 (78)
У вас наблюдалось вздутие живота и / или излишнее выделение газов			
• Всегда	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Часто	8 (25)	2 (6)	1 (3)
• Иногда	15 (47)	17 (53)	16 (50)
• Никогда	9 (28)	13 (41)	15 (47)
У вас был понос			
• Всегда	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Часто	1 (3)	3 (9)	2 (6)
• Иногда	15 (47)	13 (41)	10 (31)
• Никогда	16 (50)	16 (50)	20 (63)
У вас болел живот			
• Всегда	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Часто	4 (13)	3 (9)	2 (6)
• Иногда	14 (44)	8 (25)	10 (31)
• Никогда	14 (44)	21 (66)	20 (63)
У вас был плохой аппетит			
• Всегда	2 (6)	0 (0)	0 (0)
• Часто	9 (28)	1 (3)	0 (0)
• Иногда	15 (47)	13 (41)	10 (31)
• Никогда	6 (19)	18 (56)	22 (69)

Примечание: CFQ-R – Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Пересмотренный опросник по муковисцидозу).

Заключение

У пациентов с МВ обострение респираторной инфекции ассоциировано с полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*, иногда в сочетании с *S. aureus*. Высокая чувствительность возбудителей к цеф / ави реги-

стрируется у ≈ 91 % таких больных, что подтверждает показания к применению этого антибактериального препарата для купирования упомянутого обострения.

Курс цеф / ави приводил к купированию проявлений обострения легочной инфекции у 97 % пациентов с МВ, а также к достоверному улучшению параметров

спирометрии, повышению SpO_2 , снижению уровня СРБ, уменьшению плотности обсемененности мокроты *P. aeruginosa* и улучшению КЖ. На фоне терапии цеф / ави не регистрировались летальные исходы, случаи госпитализация в ОРИТ и серьезные нежелательные лекарственные реакции.

Литература

- Adeboyeke D., Jones A.L., Hodson M.E. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 25–30. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.09.003.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 Suppl. 2 (Suppl. 2): S27–S72. DOI: 10.1086/511159.
- Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–147. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (4): 308–319. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cmact-2017-t19-n4-p308/cmact-2017-t19-n4-p308.pdf>
- Atkin S.D., Abid S., Foster M. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from sputum of patients with cystic fibrosis demonstrates a high rate of susceptibility to ceftazidime-avibactam. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 1499–1510. DOI: 10.2147/IDR.S173804.
- Papp-Wallace K.M., Becka S.A., Zeiser E.T. et al. Overcoming an extremely drug resistant (XDR) pathogen: avibactam restores susceptibility to ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex isolates from cystic fibrosis patients. *ACS Infect. Dis.* 2017; 3 (7): 502–511. DOI: 10.1021/acsinfecdis.7b00020.
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Лекманов А.У., Хайкина Е.В. Цефтазидим-авибактам в педиатрии — «портрет» пациента: кому и когда? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23 (2): 173–183. DOI: 10.36488/cmact.2021.2.173-183.
- Spoletini G., Etherington C., Shaw N. et al. Use of ceftazidime/avibactam for the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex infections in cystic fibrosis: a case series. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74 (5): 1425–1429. DOI: 10.1093/jac/dky558.
- Soriano A., Carmeli Y., Omrani A.S. et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of serious gram-negative infections with limited treatment options: a systematic literature review. *Infect. Dis. Ther.* 2021; 10 (4): 1989–2034. DOI: 10.1007/s40121-021-00507-6.
- Sader H.S., Duncan L.R., Doyle T.B., Castanheira M. Antimicrobial activity of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam and comparator agents against *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021; 3 (3): dlab126. DOI: 10.1093/jacmr/dlab126.
- Okoliegbe I.N., Hijazi K., Cooper K. et al. Trends of antimicrobial resistance and combination susceptibility testing of multidrug-resistant *pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients: a 10-year update. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (6): e02483-20. DOI: 10.1128/AAC.02483-20.
- Lasko M.J., Huse H.K., Nicolau D.P., Kuti J.L. Contemporary analysis of ETEST for antibiotic susceptibility and minimum inhibitory concentration agreement against *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2021; 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s12941-021-00415-0.
- Ekkelenkamp M.B., Cantón R., Díez-Aguilar M. et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* recovered from cystic fibrosis patients to Murepavadin and 13 comparator antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64 (2): e01541-19. DOI: 10.1128/AAC.01541-19.
- Cantón-Bulnes M.L., Hurtado Martínez Á., López-Cerero L. et al. A case of pan-resistant *Burkholderia cepacia* complex bacteremic pneumonia, after lung transplantation treated with a targeted combination therapy. *Transpl. Infect. Dis.* 2019; 21 (2): e13034. DOI: 10.1111/tid.13034.
- Los-Arcos I., Len O., Martín-Gómez M.T. et al. Lung transplantation in two cystic fibrosis patients infected with previously pandrug-resistant *Burkholderia cepacia* complex treated with ceftazidime-avibactam. *Infection.* 2019; 47 (2): 289–292. DOI: 10.1007/s15010-018-1261-y.
- Tamma P.D., Fan Y., Bergman Y. et al. Successful treatment of persistent *Burkholderia cepacia* complex bacteremia with ceftazidime-avibactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62 (4): e02213-17. DOI: 10.1128/AAC.02213-17.

Поступила: 06.04.22
Принята к печати: 05.07.22

References

- Adeboyeke D., Jones A.L., Hodson M.E. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 25–30. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.09.003.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 Suppl. 2 (Suppl. 2): S27–S72. DOI: 10.1086/511159.
- Kondrat'eva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–147. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
- Chebota' I.V., Bocharova Yu.A., Mayanskiy N.A. [Mechanisms and regulation of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017; 19 (4): 308–319. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cmact-2017-t19-n4-p308/cmact-2017-t19-n4-p308.pdf> (in Russian).
- Atkin S.D., Abid S., Foster M. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from sputum of patients with cystic fibrosis demonstrates a high rate of susceptibility to ceftazidime-avibactam. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 1499–1510. DOI: 10.2147/IDR.S173804.
- Papp-Wallace K.M., Becka S.A., Zeiser E.T. et al. Overcoming an extremely drug resistant (XDR) pathogen: avibactam restores susceptibility to ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex isolates from cystic fibrosis patients. *ACS Infect. Dis.* 2017; 3 (7): 502–511. DOI: 10.1021/acsinfecdis.7b00020.
- Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Lekmanov A.U., Khaikina E.V. [Ceftazidime-avibactam use in children and adolescents]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021; 23 (2): 173–183. DOI: 10.36488/cmact.2021.2.173-183 (in Russian).
- Spoletini G., Etherington C., Shaw N. et al. Use of ceftazidime/avibactam for the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex infections in cystic fibrosis: a case series. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74 (5): 1425–1429. DOI: 10.1093/jac/dky558.
- Soriano A., Carmeli Y., Omrani A.S. et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of serious gram-negative infections with limited treatment options: a systematic literature review. *Infect. Dis. Ther.* 2021; 10 (4): 1989–2034. DOI: 10.1007/s40121-021-00507-6.
- Sader H.S., Duncan L.R., Doyle T.B., Castanheira M. Antimicrobial activity of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam and comparator agents against *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021; 3 (3): dlab126. DOI: 10.1093/jacmr/dlab126.
- Okoliegbe I.N., Hijazi K., Cooper K. et al. Trends of antimicrobial resistance and combination susceptibility testing of multidrug-resistant *pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients: a 10-year update. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (6): e02483-20. DOI: 10.1128/AAC.02483-20.
- Lasko M.J., Huse H.K., Nicolau D.P., Kuti J.L. Contemporary analysis of ETEST for antibiotic susceptibility and minimum inhibitory concentration agreement against *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2021; 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s12941-021-00415-0.

13. Ekkelenkamp M.B., Cantón R., Díez-Aguilar M. et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* recovered from cystic fibrosis patients to Murepavadin and 13 comparator antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64 (2): e01541-19. DOI: 10.1128/AAC.01541-19.
14. Cantón-Bulnes M.L., Hurtado Martínez Á., López-Cerero L. et al. A case of pan-resistant *Burkholderia cepacia* complex bacteremic pneumonia, after lung transplantation treated with a targeted combination therapy. *Transpl. Infect. Dis.* 2019; 21 (2): e13034. DOI: 10.1111/tid.13034.
15. Los-Arcos I., Len O., Martín-Gómez M.T. et al. Lung transplantation in two cystic fibrosis patients infected with previously pandrug-resistant *Burkholderia cepacia* complex treated with ceftazidime-avibactam. *Infection.* 2019; 47 (2): 289–292. DOI: 10.1007/s15010-018-1261-y.
16. Tamma P.D., Fan Y., Bergman Y. et al. Successful treatment of persistent *Burkholderia cepacia* complex bacteremia with ceftazidime-avibactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62 (4): e02213-17. DOI: 10.1128/AAC.02213-17.

Received: April 06, 2022

Accepted for publication: July 05, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Фе-

дерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Мелихов Олег Геннадьевич — к. м. н., директор ООО «Институт клинических исследований», председатель совета Региональной общественной организации «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка»; тел.: (495) 967-16-15; e-mail: melikhov.oleg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9442-7707>)

Oleg G. Melikhov, Candidate of Medicine, Director, Institute of Clinical Research LLC, Chairman of the Council, Non-commercial social foundation "The League of Clinical Research"; tel.: (495) 967-16-15; e-mail: melikhov.oleg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9442-7707>)

Участие авторов

Амелина Е.Л. участвовала в разработке концепции исследования, сборе материала, доработке и редактировании статьи, в утверждении окончательного варианта статьи.

Красовский С.А. внес основной вклад в сбор материала исследования, участвовал в доработке и утверждении окончательного варианта статьи.

Мелихов О.Г. внес вклад в концепцию и дизайн исследования, в научную методологию исследования, в интерпретацию полученных данных и статистическую обработку материалов исследования, в написание и редактирование текста статьи.

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

Authors Contribution

Amelina E.L. participated in the development of the study concept, collection of the material, revision and editing of the manuscript, and approval of the final version of the manuscript.

Krasovskiy S.A. contributed to the collection of data, participated in the revision and approval of the final version of the manuscript.

Melikhov O.G. contributed to the concept and design of the study, to the scientific methodology of the study, to the interpretation of the data and statistical analysis of the study materials, to writing and editing the text.

All authors have made a significant contribution to the research work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and took the responsibility for the integrity of all parts of the article.

Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: биотопы и изменчивость

Е.В.Старикова ✉, Ю.С.Галеева, Е.Н.Ильина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства: 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Резюме

Дыхательные пути (ДП) человека представляют собой сложную систему, обладающую собственным микробным профилем. До недавнего времени основной интерес научного сообщества вызывали микробные сообщества легких, ассоциированные с различными заболеваниями. В период пандемии COVID-19 внимание специалистов сосредоточилось на микробиоте верхних ДП (ВДП), которая, предположительно, является одним из факторов, оказывающих влияние на течение вирусных инфекций. **Целью** работы явились систематизация и оценка известной к настоящему моменту информации о микробных сообществах каждого из отделов ВДП, однако особое внимание уделено предположительной барьерной функции респираторной микробиоты. **Заключение.** Приводятся данные, обобщающие известную информацию о микробных сообществах каждого из отделов ВДП и факторах, оказывающих влияние на состав респираторной микробиоты.

Ключевые слова: микробиом, верхние дыхательные пути, респираторные инфекции.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

Для цитирования: Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н. Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: биотопы и изменчивость. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 745–754. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754

The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: biotopes and variability

Elizaveta V. Starikova ✉, Yuliya S. Galeeva, Elena N. Il'ina

Federal Research & Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency: ul. Malaya Pirogovskaya 1a, Moscow, 119435, Russia

Abstract

Human respiratory tract is a complex system with a specific microbiological profile. Until recently, researchers were mostly interested in lung microbial communities associated with acute and chronic infections. The upper respiratory tract microbiota has gained attention during COVID-19 pandemic as it was proposed to be one of the factors affecting the course and the outcome of viral infections. **The aim.** In this review, we summarized the current knowledge about microbial communities in each section of the upper respiratory tract, considering the proposed barrier function of the respiratory microbiome. **Conclusion.** The facts provided in the first part of this review give a modern perspective on the structure of microbial communities of each part of the upper respiratory tract and factors that affect their variability.

Key words: microbiome, upper respiratory tract, respiratory infections.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. This study was not supported financially.

For citation: Starikova E.V., Galeeva Yu.S., Il'ina E.N. The upper respiratory tract microbiome and its role in human health: biotopes and variability. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 745–754 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-745-754

Человеческое тело является средой обитания для микробных сообществ, нарушение структуры которых может привести к различным заболеваниям. В настоящий момент активно изучаются закономерности функционирования микробных сообществ кишечника и влагалища, однако микробные сообщества респираторной системы изучены в меньшей степени.

Изначально основной интерес исследователей вызывала микробиота дыхательных путей (ДП) у детей и младенцев в свете изучения распространения детских инфекций. Для взрослых пациентов делался акцент на изучении легочного биотопа в ассоциации с хроническими болезнями легких и бронхов. Микробиота верхних дыхательных путей (ВДП) у здоровых

взрослых изучена в гораздо меньшей степени, но в недавнем времени привлекла особый интерес в связи с пандемией COVID-19. Высказаны предположения, что микробиота может являться одним из факторов, оказывающих влияние на развитие инфекции, ухудшая либо улучшая течение болезни.

В данном обзоре приводятся результаты анализа уже известной информации о микробных сообществах ВДП у здоровых взрослых, охарактеризованы особенности биотопов в каждом из отделов ВДП — преддверии носа, носовой полости, носоглотке и ротоглотке, а также данные исследований микробного состава околоносовых пазух, ранее считавшихся стерильными. Также рассматриваются факторы, ока-

зывающие влияние на состав микробиоты, — генетические детерминанты, которые обуславливают избирательность иммунной системы в отношении населяющих ДП микроорганизмов, отмечены изменения, которым микробиота подвергается под воздействием внешних факторов, — состава вдыхаемого воздуха, табачного дыма, сезонных изменений в атмосфере и при контакте с животными. Также приводятся данные исследований о зависимости состава микробиоты от социокультурных факторов.

Целью данного обзора явился сбор и анализ известной к настоящему моменту информации о микробных сообществах каждого из отделов ВДП и их предположительной барьерной функции.

Микробные биотопы верхних дыхательных путей

Верхний дыхательный тракт человека образован несколькими различными по строению анатомическими нишами, отличающимися по степени и форме соприкосновения с внешней средой, а также по степени насыщенности кислородом, что оказывает влияние на их микробный состав. К таким нишам относят преддверие носа, носовую полость, включающую 3 носовых хода, а также околоносовые пазухи, носоглотку и ротоглотку (рис. 1). И хотя часть населяющих ВДП микроорганизмов являются общими для всех отделов, в целом для них характерна нишевая дифференциация.

Преддверие носа

Из всей системы ВДП человека наибольший контакт с внешней средой имеет преддверие носа. В преддверии носа находятся вибриссы, которые образуют волосяную сетку, задерживающую крупные (> 3 мкм) частицы из вдыхаемого воздуха, а также серозные и сальные железы. Выделяемый железами кожный жир обуславливает колонизацию этих поверхностей преимущественно липофильными бактериями, такими как *Staphylococcus*, *Cutibacterium* и *Corynebacterium* [1, 2], которые способны метаболизировать кожные жиры до короткоцепочечных жирных кислот. Обогащенная кислородом среда и высокая влажность являются дополнительными факторами, способствующими росту *Corynebacterium* и *Staphylococcus aureus*. В небольших количествах в этой среде также присутствуют анаэробы типа *Bacteroidetes*.

Носовая полость

В полости носа происходит разогрев и увлажнение вдыхаемого воздуха. Поверхность полости носа выстлана слизистой оболочкой (муцином), которая способна задерживать микрочастицы размером 0,5–3 мкм (в т. ч. микроорганизмы), которые не были отфильтрованы в преддверии носа. В верхней части полости носа расположена обонятельная зона. По данным од-

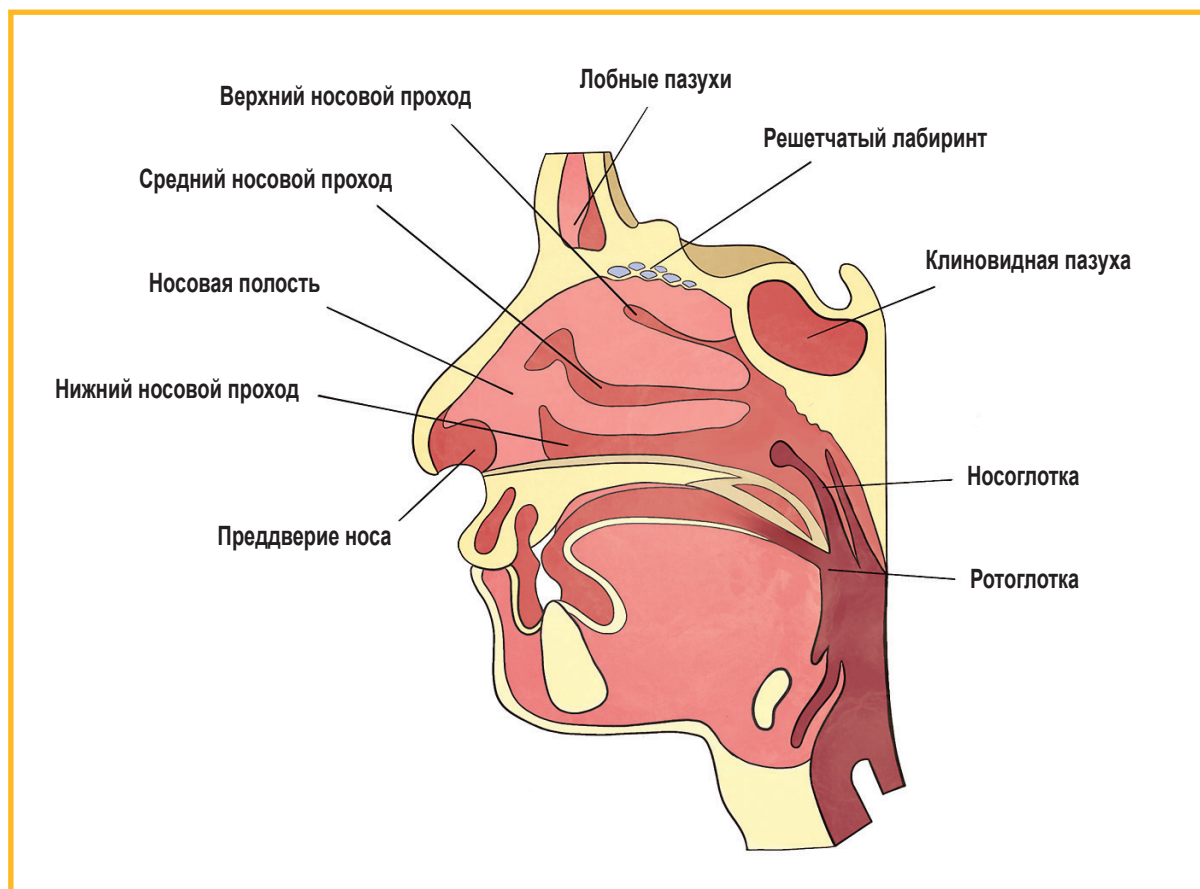


Рис. 1. Анатомия верхних дыхательных путей человека

Figure 1. Anatomy of the human upper respiratory tract

ного из недавних исследований отмечена возможная связь между обонянием и таксономическим составом микробиоты полости носа. Так, у добровольцев с пониженной обонятельной функцией наблюдалась повышенная представленность бутират-продуцирующих бактерий (в частности, *Porphyromonas* и *Faecalibacterium*) по сравнению с таковой у добровольцев с нормальным и хорошим обонянием [3]. В носовой полости также расположены вкусовые рецепторы, которые участвуют в обнаружении патогенных микроорганизмов и реализации иммунного ответа на них. Рецепторы горького вкуса способны узнавать бактериальные лактоны, которые служат сигнальными молекулами при образовании биопленок, формирующихся при достижении определенной концентрации лактонов. После такого узнавания рецепторы способны запускать каскад врожденных иммунных реакций, предотвращая таким образом колонизацию носовой полости патогенами [4].

Слизистая оболочка носа бедна питательными веществами, также в ней присутствуют органические кислоты и неорганические соли, способные ограничивать рост микроорганизмов.

Наибольшую представленность в носовой полости имеют бактерии типа *Actinobacteria*, в частности *Corynebacterium* и *Cutibacterium* [5]. Большинство этих бактерий являются симбионтами. Виды рода *Corynebacterium* ассоциированы со стабильностью микробиома носовой полости и пониженным риском возникновения инфекций у детей [6]. В то же время виды рода *Cutibacterium* (ранее *Propionibacterium*) часто встречаются в носовой полости подростков, в частности, *C. acnes*, которая считается причиной возникновения акне [7]. Также она является одной из наиболее представленных бактерий в носовой полости взрослых [8]. Часто в носовой полости встречаются бактерии рода *Peptoniphilus*, обнаруженные также в микробиоте влагалища и кишечника [3].

Следует отметить, что из всех участков тела человека полость носа в наибольшей степени населена археями. В основном они представлены метаногенными микроорганизмами родов *Methanosphaera* и *Methanobrevibacter*, встречающимися в кишечнике человека, а также аммоний-окислителем *Nitrososphaera*, часто обнаруживаемым на коже [9].

Околоносовые пазухи

Увлажнение и разогрев вдыхаемого воздуха также осуществляется в сообщающихся с носовой полостью околоносовых пазухах — гайморовых, лобных, клиновидной пазухе и решетчатом лабиринте, которые также, как и носовая полость, выстланы мерцательным эпителием, производящим слизь, которая через отверстия попадает в носовую полость.

Ранее считалось, что околоносовые пазухи в норме стерильны [10]. При использовании методов секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК выявлен ряд микробных таксонов в пазухах носа здоровых людей. Обнаружены специфические таксоны, характерные для гайморовых пазух только здоровых

людей, а именно — ряд видов, относящихся к порядку *Lactobacillales* — *Lactobacillus sakei*, *Carnobacterium alterfunditum*, *Enterococcus mundtii* и *Pediococcus pentosaceus* [11]. На основании данных, полученных на животной модели, предполагается, что *L. sakei* может защищать эпителий гайморовых пазух от колонизации патогенными бактериями [11].

По данным исследования микробного состава решетчатого лабиринта и клиновидной пазухи с применением культуральных методов и полимеразной цепной реакции, в пазухах здоровых людей обнаруживались в основном такие бактерии, как *C. acnes* и *Staphylococcus epidermidis* [12]. Следует отметить, что данные микроорганизмы являются распространенными контаминантами и получение более полной картины микробного состава решетчатых пазух возможно лишь с применением некультуральных методов. При проведении более позднего исследования для анализа микробного состава образцов биопсии полости носа и околоносовых пазух больных и здоровых людей, включая решетчатый лабиринт, применялся метод секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК [13]. Однако характерных таксонов, присутствующих в решетчатых пазухах и клиновидной пазухе здоровых людей, не выявлено по причине малых размеров выборок здоровых добровольцев [12, 13]. Анализ микробного состава лобных пазух здоровых добровольцев не проводился.

В целом данные о микробных сообществах околоносовых пазух на сегодняшний день крайне ограничены ввиду необходимости проведения биопсии для получения образцов, что создает сложности при наборе групп добровольцев для исследования.

Носоглотка

Через носоглотку проходит увлажненный и разогретый в носовой полости и околоносовых пазухах воздух и направляется к легким. Таким образом, в носоглотку попадают микроорганизмы, присутствующие также в преддверии носа и носовой полости, — аэробные грамположительные бактерии родов *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* и др. Помимо упомянутых видов, также встречаются бактерии родов *Moraxella* и *Haemophilus*. В одном из исследований на основании данных секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК образцов носоглотки 40 взрослых добровольцев выделено 5 типов микробных профилей, различающихся по представленности родов *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Peptoniphilus* и *Prevotella* [14]. Один из таких профилей, характеризующийся большей вариабельностью микробного состава, был ассоциирован с колонизацией *Streptococcus pneumoniae* [14]. По данным более позднего исследования выделены микробные профили 4 типов в зависимости от доминирования в сообществе одного из следующих родов бактерий — *Streptococcus*, *Fusobacterium* или *Moraxella*, а также смешанный тип. Отмечено, что для носоглотки характерно наличие бактерии рода *Fusobacterium*, которая, согласно данным исследования [15], в носовой полости не обнаруживается.

Ротоглотка

В ротоглотку, анатомически соединенную с ротовой полостью, носоглоткой, гортанью, ведущей к трахее, и гортаноглоткой, ведущей в пищевод, попадает множество микроорганизмов различного происхождения. Считается, что ротоглотка является основным источником микроорганизмов, населяющих нижние ДП [16]. В ротоглотке наиболее часто встречаются бактерии родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Fusobacterium* и *Leptotrichia* (относительная представленность — 5–26 %), *Rothia*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* и *Actinobacillus* (относительная представленность — 2–3 %) [17, 18], а также профили с доминированием *Corynebacterium* [19]. В недавнем исследовании на основании анализа образцов ($n = 304$) выделены 9 кластеров микробных профилей, в каждом из которых в разных соотношениях доминировали представители упомянутых родов [18].

На основании имеющихся данных сделано заключение о том, что некоторые бактерии (например, *Corynebacterium ssp.*) встречаются во всех отделах ВДП, при этом можно отметить виды, обнаруживаемые только в некоторых отделах. Микробное разнообразие ВДП увеличивается от преддверия носа к ротоглотке, однако для составления более полной картины требуется большее количество исследований микробиома у взрослых здоровых добровольцев.

Факторы, оказывающие влияние на состав микробиоты

В течение жизни респираторный тракт человека подвергается воздействию внутренних или внешних факторов. Данные факторы могут варьироваться в течение короткого или продолжительного времени в зависимости от местности, сезонности, образа жизни и потенциально влиять на микробиом верхнего респираторного тракта человека (рис. 2).

Генетика

Согласно данным ряда исследований, состав микробиоты ВДП может быть обусловлен генетическими факторами, в частности вариациями генов паттерн-распознающих рецепторов, которые связываются с компонентами бактериальных клеток, запуская каскад реакций врожденного иммунитета. Такие рецепторы, как TLR2 и TLR4, способны связываться с компонентами клеток грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно. Известно, что аллельные полиморфизмы данных генов приводят к снижению активности соответствующих рецепторных белков, что может, в свою очередь, определять соотношение грамположительных и грамотрицательных бактерий в микробиоме. Так, найдена ассоциация между полиморфизмами генов *Toll*-подобных рецеп-



Рис. 2. Факторы, оказывающие влияние на микробиом верхних дыхательных путей человека

Figure 2. Factors that affect microbiome of the upper respiratory tract

торов TLR2 и TLR4 и микробным составом носоглотки младенцев — варианты аллели гена TLR2 были ассоциированы с колонизацией грамположительной бактерией *S. aureus*, а гена TLR4 (в частности, полиморфизма Asp299Gly) — грамотрицательной бактерией *Moraxella catarrhalis* [20]. Однако в дальнейшем связь вероятности колонизации носоглотки младенцев *M. catarrhalis* с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 подтвердилась [21].

Проводились исследования, в которых оценивалась связь других генов, задействованных в реакциях врожденного иммунного ответа, с микробным составом ДП, по результатам которых для вариантных аллелей гена манноза-связывающего лектина MBL показана ассоциация с колонизацией *S. pneumoniae*, *S. aureus* и другими видами рода *Staphylococcus* [20]. Отмечена также связь аллельных вариантов промотора гена Toll-подобного рецептора TLR9 с постоянным присутствием *S. aureus* в полости носа у взрослых [22]. Показано, что колонизация носоглотки у младенцев *S. pneumoniae* ассоциирована с генетическим вариантом G-152A интерлейкина (IL)-17 [23].

Также сообщается о связи сниженной представленности бактерий рода *Dermacoccus*, обнаруженных в преддверии носа, с определенным полиморфизмом гена *TINCR* — гена длинной некодирующей РНК, отвечающей за дифференциацию эпидермиса, а также связывающейся с транскриптом гена пептидогликан-распознающего белка PGLYRP3. Белок, кодируемый данным геном, обладает бактерицидными свойствами. Эти данные указывают на роль бактерии рода *Dermacoccus* в поддержании структуры и барьерной функции эпителия носовой полости [24]. Обнаружена связь представленности неустановленного рода семейства *Micrococcaceae* с миссенс-мутацией в последовательности гена пептидогликан-распознающего белка PGLYRP4 [24].

Таким образом, на основании пока еще немногочисленных исследований о связи респираторной микробиоты с генетическими факторами можно заключить, что на бактериальный состав ДП могут оказывать влияние полиморфизмы генов, связанных с узнаванием компонентов бактериальных клеток.

Сезонность

В среднем человек ежедневно вдыхает до 10 000 л воздуха, состав которого может меняться в зависимости от времени года как по физическим параметрам (температура, влажность), так и по составу (микроорганизмы, пыльца, загрязняющие вещества) [25]. С течением времени данные факторы могут оказывать влияние на структуру бактериального сообщества ВДП человека.

По данным исследования временной динамики бактериальной флоры преддверия носа у здоровых добровольцев в течение 15 мес. выявлено, что смена сезонов вносит вклад в колебания представленности таких видов, как *C. acnes*, численность которого была выше в период с февраля по апрель, и *Staphylococcus epidermidis*, численность которого у подавляющего

большинства добровольцев возрастала в период с февраля по август [26].

В лонгитюдном исследовании в течение 2 лет изучалось бактериальное сообщество среднего носового хода у здоровых людей ($n = 4$) путем секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК [27]. По результатам анализа 128 образцов выявлены колебания численности бактерий родов *Acidocella*, *Asticcacaulis* и семейства *Hyphomicrobiaceae* при сравнении сезонов разных лет [27].

При исследовании влияния внешних факторов на микробиом носоглотки у здоровых взрослых ($n = 40$) замечена повышенная относительная представленность родов *Streptococcus* и *Prevotella* в осенний период, а также повышенная представленность бактерий рода *Symbiobacterium* в весенний сезон [28].

Сезонная вариабельность микробиоты носоглотки у детей ($n = 96$) в возрасте 18 мес. изучена методом пиросеквенирования ампликонов гена *16S* рРНК [29]. Для изучения влияния сезона у 50 детей мази из носоглотки отбирались в осенне-зимний, еще у 40 — в весенний периоды. Весной наблюдалось увеличение представленности родов *Bacillus*, *Flavobacterium* и *Brevibacillus*, в то время как род *Cutibacterium* в большей степени был ассоциирован с осенью и зимой [29]. При анализе микробиома носоглотки у детей ($n = 364$) в возрасте 1 мес. выявлено, что бактериальное сообщество у детей, рожденных в летний сезон, характеризовалось повышенным альфа-разнообразием, а также преобладанием класса *Bacilli* и альфа-протеобактерий порядка *Rhizobiales* по сравнению с таковыми у детей, рожденных в другое время года [30].

Полученные результаты позволяют предположить, что, хотя сезонные сдвиги в разнообразии бактериальных сообществ происходят, их направление предсказать сложно, что обусловлено рядом факторов, связанных с индивидуальной вариабельностью микробиомов и влиянием окружающей среды.

Состав воздуха

В городских условиях люди проводят в помещениях до 90 % времени, при этом их ВДП подвергаются воздействию газовых примесей и загрязнителей, а также мелких частиц и микроорганизмов, присутствующих во вдыхаемом воздухе.

Согласно данным Агентства по охране и защите окружающей среды, твердые частицы, присутствующие в городском воздухе, подразделяются на 3 класса в соответствии с их размером. Частицы класса PM10 относятся к крупным (диаметр — 2,5–10 мкм), такие частицы способны проникать в ВДП (нос, носоглотка, ротоглотка) и задерживаться там [31]. Мелкие частицы диаметром < 2,5 мкм относятся к классу PM2.5. Такие частицы могут проникнуть в бронхи и верхние бронхиолы, а самые мелкие частицы (PM1 < 1 мкм) способны проникать в альвеолы и попадать в систему кровообращения [31–33]. Степень загрязнения воздуха определяется концентрацией таких частиц. Показано, что относительная представленность родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*,

Capnocytophaga, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* и *Moraxella* в ротоглотке человека уменьшается по мере увеличения степени загрязнения воздуха [34]. Относительная численность родов *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Streptococcus* и *Moraxella* увеличивается в ротоглотке человека после воздействия высоких концентраций PM_{2,5} / PM₁₀ [35]. При исследовании влияния концентрации частиц PM₁₀ и PM_{2,5} на микрофлору носовой полости здоровых добровольцев ($n = 40$) выявлена положительная ассоциация между представленностью рода *Moraxella* и повышенной концентрацией частиц PM₁₀ и PM_{2,5} в воздухе на микробиом носа человека [36].

Помимо уже упоминавшихся твердых частиц, во вдыхаемом воздухе также присутствуют газообразные загрязнители, в основном оксиды азота (NO_x), оксиды серы и озон (O₃) [37]. Влияние кратковременного воздействия озона на микробиоту ДП здоровых молодых людей ($n = 30$) изучено в исследовании [38]. После воздействия озона на микробиом преддверия носа наблюдалось увеличение численности представителей семейств *Moraxellaceae* и *Pseudomonadaceae*. Кроме того, бактериальное сообщество группы людей, подвергшихся воздействию озона, отличалось более низким альфа-разнообразием и повышенным бета-разнообразием по сравнению с таковым у лиц контрольной группы [38].

Помимо атмосферного воздуха города, загрязнители также присутствуют в жилище человека в виде частиц пыли. В комнатной пыли может присутствовать до 500–1 000 различных видов бактерий и грибов. Бактериальное сообщество комнатной пыли представлено родами *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Paracoccus* и *Corynebacterium* [39, 40]. Микробиом комнатной пыли характеризуется родами *Aureobasidium*, *Leptosphaerulina*, *Cryptococcus*, *Epicoccum*, *Aspergillus*, *Malassezia*, *Spegazzinia*, *Aureobasidium*, *Sphaerellopsis*, *Curvularia*, *Saccharomyces* и *Penicillium* [39–41]. Разнообразие грибковых сообществ в помещениях в основном зависит от внешней среды, в то время как на бактериальный состав чаще влияют жильцы, домашние животные и методы вентиляции [41–43]. О влиянии состава комнатной пыли на микробиом ВДП здорового человека на данный момент известно немного. Основные исследования в данной области сосредоточены на воздействии микроорганизмов комнатной пыли на течение некоторых респираторных заболеваний и проявление аллергических реакций [44–46].

Курение

ВДП человека непосредственно контактируют с вдыхаемым табачным дымом, что может внести изменения в их бактериальный состав из-за воздействия химических и физических факторов, связанных с курением. Регулярное воздействие сигаретного дыма нарушает функционирование мукоцилиарного клиренса, который обеспечивает защиту слизистой оболочки органов дыхания от внешних воздействий [47]. Кроме того, сигареты содержат широкий спектр потенциальных патогенов, включая *Acinetobacter*, *Ba-*

cillus, *Burkholderia*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia* [48, 49]. Перечисленные факторы ведут к изменению микробного сообщества ВДП и могут способствовать нарушению его гомеостаза.

Согласно результатам исследования с участием курящих ($n = 20$) и некурящих ($n = 20$) добровольцев, из носоглотки курильщиков чаще выделялись такие оппортунистические патогены, как *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *M. catarrhalis* [50]. Также с помощью метода секвенирования ампликонов гена 16S рРНК удалось установить, что микробиота носоглотки курильщиков или бывших курильщиков положительно ассоциирована с родами *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [15]. В носоглотке курильщиков выявлено увеличение представленности бактерий родов *Eggerthella*, *Dorea*, *Anaerovorax*, *Eubacterium*, *Abiotrophia* и существенное снижение бактерий рода *Shigella* [51].

В ротоглотке курильщиков по сравнению с некурящими повышена представленность бактерий родов *Megasphaera*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Actinomyces* и *Atopobium*, в то время как численность таких представителей нормальной микробиоты ротоглотки, как *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* и *Neisseria*, снижена [51]. При исследовании микробиоты ротоглотки взрослых людей ($n = 529$) такие бактерии, как *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Veillonella* и *Gemella*, были отрицательно ассоциированы с курением, при этом у курящих людей наблюдалось увеличение численности видов *Streptococcus parasanguinis*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus thermophilus* [52].

На микробиом ВДП человека оказывает влияние не только непосредственно курение, но и пассивное вдыхание сигаретного дыма. Из мазков среднего носового хода у детей 6–12 лет, подвергавшихся воздействию пассивного курения, значительно чаще выделялись *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* по сравнению с таковыми у детей, не подвергавшихся воздействию сигаретного дыма [53]. По данным работы [54], показано, что *S. pneumoniae* чаще выделялся из мазков носоглотки у детей курящих матерей по сравнению с некурящими.

Таким образом, по результатам достаточного числа исследований продемонстрировано, что курение сигарет приводит к изменению микробного сообщества ВДП у человека. Так, для отдела ротоглотки прослеживается тенденция к увеличению численности представителей бактерий рода *Streptococcus* и уменьшению представленности родов *Fusobacterium* и *Neisseria* в ответ на курение. Кроме того, как у взрослых, так и у детей при пассивном вдыхании сигаретного дыма увеличивается риск бессимптомного носительства ряда оппортунистических патогенов.

Взаимодействие с животными

Люди в течение жизни могут контактировать с домашними животными, среди которых как животные-компаньоны (кошки, собаки и т. д.), так и сельскохозяйственные животные (свиньи, коровы и т. д.). При этом между человеком и животными может происходить

обмен бактериальными сообществами верхнего респираторного тракта.

Сельскохозяйственная деятельность, сопряженная с выращиванием животных в замкнутых помещениях, в которых содержится большое количество крупного или мелкого рогатого скота, оказывает влияние на состав воздуха в пределах фермерского хозяйства [55]. Работники ферм в течение рабочего дня вдыхают воздух с высокой бактериальной нагрузкой, источниками которой служат не только сами животные, но и их фекалии, корма и подстилки [55, 56]. Длительное и регулярное воздействие воздуха с ферм и частый контакт с животными могут оказывать влияние на микробиоту ВДП человека.

Методом секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК исследовалось влияние свиноводческой деятельности на микробиоту носовой полости у человека. Проанализированы мазки из переднего и заднего отделов полости носа у свиноводов ($n = 43$), мазки из передней полости носа у свиней ($n = 56$) и 27 проб воздуха, взятых вблизи загонов для свиней. В качестве контроля послужили мазки из передней полости носа у работников ($n = 17$) с коровьих ферм и добровольцев ($n = 26$), не контактировавших с животными. Выявлено, что микробиомы у свиней, свиноводов и проб воздуха имеют схожий бактериальный состав, отличный от таковых в контроле, а самыми многочисленными семействами, ассоциированными со свиноводством, являются *Veillonellaceae*, *Staphylococcaceae*, *Prevotellaceae* и *Lactobacillaceae* [57].

По результатам исследования, включавшего образцы воздуха из 8 свинарников, в мазках из носоглотки у работников свиноводческих хозяйств и лиц, не занимающихся животноводством, также были обнаружены существенные различия в бактериальном составе носоглотки между участниками целевой и контрольной групп [58]. Согласно результатам данного исследования, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Clostridium* наиболее характерны для микробиома носоглотки у фермеров [58]. В этой же работе в носоглотке у работников ферм обнаружено присутствие некоторых оппортунистических патогенов, отсутствующих у лиц контрольной группы, — *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile* и метициллин-резистентный *S. aureus* [58].

При анализе мазков из носа и глотки у добровольцев ($n = 1\,342$) выявлено, что фермеры, контактирующие с домашним скотом (в особенности со свиньями), чаще являются носителями *S. aureus* со множественной лекарственной устойчивостью, тетрациклин-резистентного *S. aureus* и *S. aureus*, ассоциированного с животноводством, по сравнению с таковыми у тех, кто не работает с животными [59]. Одной из патогенных бактерий, которые могут передаваться от свиньи к человеку, является *Streptococcus suis*. Согласно исследованиям, *S. suis* колонизирует ВДП свиней, в особенности носовую полость и миндалины [60, 61] и способна передаваться человеку при контакте с инфицированными свиньями или при употреблении инфицированного мяса [62, 63].

При исследовании микробиомов передних носовых проходов у работников ($n = 21$) коровьей молоч-

ной фермы и офисных работников ($n = 18$) показано, что относительная представленность *Paraprevotella*, *Bacteroides*, *Parapedobacter* и *Psychrobacter* у работников ферм выше, чем у сотрудников офиса, в то время как представленность родов *Pseudomonas*, *Xanthomonas* и *Staphylococcus* — ниже [64].

Контакт с сельскохозяйственными животными вызывает изменения в бактериальном сообществе верхнего респираторного тракта человека, но данные изменения неустойчивы во времени. При анализе микробиоты носовой полости у работников ($n = 7$) свинных ферм показано, что после 50-дневного перерыва в работе их микробиом имел пониженное альфа-разнообразие по сравнению с таковым в период работы на ферме. Микробиом у бывших работников свиноводческой фермы приближается по таксономическому составу к таковому у лиц, не контактировавших с животными [65].

Тесный контакт с сельскохозяйственными животными сопряжен с большой микробной нагрузкой и является сильнодействующим фактором, который влияет на микробиом ВДП у человека. При этом лишь небольшое число людей работают на фермах, в то время как гораздо большее число людей содержат животных-компаньонов — кошек и собак, обладающих своей характерной микробиотой. При изучении бактериального состава слизистой оболочки носа у владельцев кошек и собак ($n = 20$) и их питомцев культуральными методами идентифицированы 17 видов бактерий, встречающихся как у людей, так и у животных. Самыми распространенными общими видами у питомцев и их владельцев были *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas putida* и *S. aureus* [66]. По результатам анализа образцов микробных сообществ, полученных из ноздрей здоровых лиц и их питомцев методом секвенирования ампликонов гена *16S* рРНК, выявлено, что микробиом из ноздрей владельцев домашних животных характеризуется большим альфа-разнообразием по сравнению с таковым у лиц без домашних питомцев [67].

Предполагается, что между бактериальными сообществами ВДП человека и животных происходит обмен бактериями, поскольку микробиом ДП у лиц, которые находятся в тесном контакте с животными, имеет свои отличительные особенности.

Социокультурные факторы

На микробиом человека оказывает воздействие не только окружающая среда, но и социально-экономические факторы, такие как уровень дохода семьи, число членов семьи, район проживания, частые посещения мест большого скопления людей и т. д. Исследование влияния социокультурных факторов на микробиом ВДП человека основано на изучении распространенности потенциальных патогенов — *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *Neisseria meningitidis* и *S. pneumoniae* в здоровой детской популяции.

При изучении мазков из носоглотки у здоровых детей выявлено, что у учащихся школ с низким со-

циально-экономическим индексом чаще выделялись такие оппортунистические патогены, как *M. catarrhalis* и *S. aureus* по сравнению с таковыми у детей из школ с высоким социально-экономическим индексом [68]. Также в носоглотке у детей из семей с низким социальным статусом чаще обнаруживались бактерии вида *S. pneumoniae*, резистентные к пенициллину, что связано с тем, что дети, посещающие школу с низким социально-экономическим индексом, живут в более тесных условиях и менее комфортном жилье по сравнению с детьми из школ с высоким социально-экономическим индексом [68]. Доход семьи значительно связан с альфа-разнообразием микробиоты носоглотки у младенцев, при этом пониженное альфа-разнообразие коррелировало с таковым у детей, проживающих в семьях с низким уровнем дохода [30]. Дети из многодетных семей с низким экономическим статусом являлись бессимптомными носителями оппортунистического патогена вида *N. meningitidis* [69, 70]. При анализе мазков из носоглотки у здоровых детей ($n = 1\,723$) выявлено, что наличие старших братьев и сестер, случаев длительного посещения дневного детского сада и проживание в сельской местности оказывали значительное влияние на наличие таких оппортунистических патогенов, как *M. catarrhalis*, *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, особенно у детей в возрасте 1–5 лет [71].

Таким образом, число членов и доход семьи, а также проживание большого числа людей в тесных помещениях связаны с риском бессимптомного носительства ряда оппортунистических патогенов в детском возрасте. Вопрос о влиянии социокультурных факторов на состав микробиоты ВДП у взрослых на данный момент не изучен.

Заключение

В работе представлены результаты анализа известной на сегодняшний день информации о микробных сообществах каждого из отделов ВДП, при этом отмечены факторы, оказывающие влияние на состав микробиоты ДП. В дальнейшем планируется к публикации продолжение обзора, в котором будут рассмотрены вопросы о предположительной барьерной функции респираторной микробиоты, а также данные о взаимодействиях комменсальных и патогенных микроорганизмов.

Литература / References

- Zhou Y., Mihindukulasuriya K.A., Gao H. et al. Exploration of bacterial community classes in major human habitats. *Genome Biol.* 2014; 15 (5): R66. DOI: 10.1186/gb-2014-15-5-r66.
- Oh J., Byrd A.L., Deming C. et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014; 514 (7520): 59–64. DOI: 10.1038/nature13786.
- Koskinen K., Reichert J.L., Hoier S. et al. The nasal microbiome mirrors and potentially shapes olfactory function. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 1296. DOI: 10.1038/s41598-018-19438-3.
- Tizzano M., Gulbransen B.D., Vandenbeuch A. et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (7): 3210–3215. DOI: 10.1073/pnas.0911934107.
- Lemon K.P., Klepac-Ceraj V., Schiffer H.K. et al. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *mBio.* 2010; 1 (3): e00129–10. DOI: 10.1128/mBio.00129-10.
- Ta L.D.H., Yap G.C., Tay C.J.X. et al. Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months of life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142 (1): 86–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.032.
- Ahluwalia J., Borok J., Haddock E.S. et al. The microbiome in pre-adolescent acne: Assessment and prospective analysis of the influence of Benzoyl peroxide. *Pediatr. Dermatol.* 2019; 36 (2): 200–206. DOI: 10.1111/pde.13741.
- Ramakrishnan V.R., Feazel L.M., Gitomer S.A. et al. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e85507. DOI: 10.1371/journal.pone.0085507.
- Pausan M.R., Csorba C., Singer G. et al. Exploring the archaeome: detection of archaeal signatures in the human body. *Front. Microbiology.* 2019; 10: 2796. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02796.
- Abou-Hamad W., Matar N., Elias M. et al. Bacterial flora in normal adult maxillary sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2009; 23 (3): 261–263. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3317.
- Abreu N.A., Nagalingam N.A., Song Y. et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostrictum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (151): 151ra124. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003783.
- Boase S., Foreman A., Cleland E. et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 210. DOI: 10.1186/1471-2334-13-210.
- Koeller K., Herlemann D.P.R., Schuldt T. et al. Microbiome and culture based analysis of chronic rhinosinusitis compared to healthy sinus mucosa. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 643. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00643.
- Cremers A.J., Zomer A.L., Gritzfeld J.F. et al. The adult nasopharyngeal microbiome as a determinant of pneumococcal acquisition. *Microbiome.* 2014; 2: 44. DOI: 10.1186/2049-2618-2-44.
- De Boeck I., Wittouck S., Wuyts S. et al. Comparing the healthy nose and nasopharynx microbiota reveals continuity as well as niche-specificity. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2372. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02372.
- Watson R.L., de Koff E.M., Bogaert D. Characterising the respiratory microbiome. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (2): 1801711. DOI: 10.1183/13993003.01711-2018.
- Castro-Nallar E., Bendall M.L., Pérez-Losada M. et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *Peer. J.* 2015; 3: e1140. DOI: 10.7717/peerj.1140.
- van den Munckhof E.H.A., Hafkamp H.C., de Kluijver J. et al. Nasal microbiota dominated by *Moraxella* spp. is associated with respiratory health in the elderly population: a case control study. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 181. DOI: 10.1186/s12931-020-01443-8.
- Chen Y., Xu C., Zhong C. et al. Temporal characteristics of the oropharyngeal and nasal microbiota structure in crewmembers stayed 180 days in the controlled ecological life support system. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 617696. DOI: 10.3389/fmicb.2020.617696.
- Vuononvirta J., Toivonen L., Gröndahl-Yli-Hannuksela K. et al. Nasopharyngeal bacterial colonization and gene polymorphisms of Mannose-binding lectin and Toll-like receptors 2 and 4 in infants. *PLoS One.* 2011; 6 (10): e26198. DOI: 10.1371/journal.pone.0026198.
- Vuononvirta J., Peltola V., Mertsola J., He Q. Risk of repeated *Moraxella catarrhalis* colonization is increased in children with Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (11): 1185–1188. DOI: 10.1097/INF.0b013e31829e6df2.
- Nurjadi D., Heeg K., Weber A.N.R., Zanger P. Toll-like receptor 9 (TLR-9) promoter polymorphisms and gene expression are associated with persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24 (11): 1210.e7–1210.e12. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.02.014.
- Vuononvirta J., Peltola V., Ilonen J. et al. The gene polymorphism of IL-17 G-152A is associated with increased colonization of *Streptococcus pneumoniae* in young Finnish children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015; 34 (9): 928–932. DOI: 10.1097/INF.0000000000000691.
- Igartua C., Davenport E.R., Gilad Y. et al. Host genetic variation in mucosal immunity pathways influences the upper airway microbiome. *Microbiome.* 2017; 5 (11): 16. DOI: 10.1186/s40168-016-0227-5.

25. Houpt E.R. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (5): 768–768. DOI: 10.1086/432586.
26. Camarinha-Silva A., Jáuregui R., Pieper D.H., Wos-Oxley M.L. The temporal dynamics of bacterial communities across human anterior nares. *Environ. Microbiol. Rep.* 2012; 4 (1): 126–132. DOI: 10.1111/j.1758-2229.2011.00313.x.
27. Wagner Mackenzie B., Chang K., Zoing M. et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 17416. DOI: 10.1038/s41598-019-53975-9.
28. Zhao H., Chen S., Yang F. et al. Alternation of nasopharyngeal microbiota in healthy youth is associated with environmental factors: implication for respiratory diseases. *Int. J. Environ. Health Res.* 2022; 32 (5): 952–962. DOI: 10.1080/09603123.2020.1810209.
29. Bogaert D., Keijsers B., Huse S. et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e17035. DOI: 10.1371/journal.pone.0017035.
30. Schoos A.M.M., Kragh M., Ahrens P. et al. Season of birth impacts the neonatal nasopharyngeal microbiota. *Children (Basel).* 2020; 7 (5): 45. DOI: 10.3390/children7050045.
31. Johnston J.R. Hazard prevention and control in the work environment: airborne dust. Protection of the human environment occupational health and environmental health. Series, Geneva, 1999, World Health Organization WHO/SDE/OEH/99.14: English only. *Ann. Occup. Hyg.* 2000; 44 (5): 405. DOI: 10.1093/annhyg/44.5.405.
32. Kreyling W.G., Hirn S., Möller W. et al. Air-blood barrier translocation of tracheally instilled gold nanoparticles inversely depends on particle size. *ACS Nano.* 2014; 8 (1): 222–233. DOI: 10.1021/nn403256v.
33. Kreyling W.G., Semmler-Behnke M., Takenaka S., Möller W. Differences in the biokinetics of inhaled nano- versus micrometer-sized particles. *Acc. Chem. Res.* 2013; 46 (3): 714–722. DOI: 10.1021/ar300043r.
34. Li X., Sun Y., An Y. et al. Air pollution during the winter period and respiratory tract microbial imbalance in a healthy young population in Northeastern China. *Environ. Pollut.* 2019; 246: 972–979. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.12.083.
35. Qin T., Zhang F., Zhou H. et al. High-Level PM2.5/PM10 exposure is associated with alterations in the human pharyngeal microbiota composition. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 54. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00054.
36. Mariani J., Favero C., Spinazzè A. et al. Short-term particulate matter exposure influences nasal microbiota in a population of healthy subjects. *Environ. Res.* 2018; 162: 119–126. DOI: 10.1016/j.envres.2017.12.016.
37. Fajersztajn L., Veras M., Barrozo L.V., Saldiva P. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13 (9): 674–678. DOI: 10.1038/nrc3572.
38. Niu Y., Chen R., Wang C. et al. Ozone exposure leads to changes in airway permeability, microbiota and metabolome: a randomised, double-blind, crossover trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (3): 2000165. DOI: 10.1183/13993003.00165-2020.
39. Gupta S., Hjelmsø M.H., Lehtimäki J. et al. Environmental shaping of the bacterial and fungal community in infant bed dust and correlations with the airway microbiota. *Microbiome.* 2020; 8 (1): 115. DOI: 10.1186/s40168-020-00895-w.
40. Hanson B., Zhou Y., Bautista E.J. et al. Characterization of the bacterial and fungal microbiome in indoor dust and outdoor air samples: a pilot study. *Env. Sci. Process. Impacts.* 2016; 18 (6): 713–724. DOI: 10.1039/c5em00639b.
41. Shan Y., Guo J., Fan W. et al. Modern urbanization has reshaped the bacterial microbiome profiles of house dust in domestic environments. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (8): 100452. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100452.
42. Fujimura K.E., Johnson C.C., Ownby D.R. et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (2): 410–2, 412.e1–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042.
43. Dannemiller K.C., Gent J.F., Leaderer B.P., Peccia J. Influence of housing characteristics on bacterial and fungal communities in homes of asthmatic children. *Indoor Air.* 2016; 26 (2): 179–192. DOI: 10.1111/ina.12205.
44. Sharpe R.A., Bearman N., Thornton C.R. et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 110–122. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.002.
45. Ciacchio C.E., Barnes C., Kennedy K. et al. Home dust microbiota is disordered in homes of low-income asthmatic children. *J. Asthma.* 2015; 52 (9): 873–880. DOI: 10.3109/02770903.2015.1028076.
46. Fu X., Norbäck D., Yuan Q. et al. Indoor microbiome, environmental characteristics and asthma among junior high school students in Johor Bahru, Malaysia. *Environ. Int.* 2020; 138: 105664. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105664.
47. Prasetyo A., Sadhana U., Budiman J. Nasal mucociliary clearance in smokers: a systematic review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021; 25 (1): e160–169. DOI: 10.1055/s-0040-1702965.
48. Sapkota A.R., Berger S., Vogel T.M. Human pathogens abundant in the bacterial metagenome of cigarettes. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118 (3): 351–356. DOI: 10.1289/ehp.0901201.
49. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Int. Med.* 2004; 164 (20): 2206–2216. DOI: 10.1001/archinte.164.20.2206.
50. Brook I., Gober A.E. Recovery of potential pathogens and interfering bacteria in the nasopharynx of smokers and nonsmokers. *Chest.* 2005; 127 (6): 2072–2075. DOI: 10.1378/chest.127.6.2072.
51. Charlson E.S., Chen J., Custers-Allen R. et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS One.* 2010; 5 (12): e15216. DOI: 10.1371/journal.pone.0015216.
52. Turek E.M., Cox M.J., Hunter M. et al. Airway microbial communities, smoking and asthma in a general population sample. *EBio-Medicine.* 2021; 71: 103538. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103538.
53. Bugova G., Janickova M., Uhliarova B. et al. The effect of passive smoking on bacterial colonisation of the upper airways and selected laboratory parameters in children. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2018; 38 (5): 431–438. DOI: 10.14639/0392-100X-1573.
54. Greenberg D., Givon-Lavi N., Broides A. et al. The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae carriage in children and their mothers. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42 (7): 897–903. DOI: 10.1086/500935.
55. Douglas P., Robertson S., Gay R. et al. A systematic review of the public health risks of bioaerosols from intensive farming. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2018; 221 (2): 134–173. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.10.019.
56. Gilbert Y., Duchaine C. Bioaerosols in industrial environments: a review. *J. Environmental Eng. Sci.* 2014; 9 (1): 4–19. DOI: 10.1680/jees.2014.9.1.4.
57. Kraemer J.G., Ramette A., Aebi S. et al. Influence of pig farming on the human nasal microbiota: key role of airborne microbial communities. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84 (6): e02470-17. DOI: 10.1128/AEM.02470-17.
58. Mbareche H., Veillette M., Pilote J. et al. Bioaerosols play a major role in the nasopharyngeal microbiota content in agricultural environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16 (8): 1375. DOI: 10.3390/ijerph16081375.
59. Wardyn S.E., Forshey B.M., Farina S.A. et al. Swine farming is a risk factor for infection with and high prevalence of carriage of multidrug-resistant Staphylococcus aureus. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61 (1): 59–66. DOI: 10.1093/cid/civ234.
60. Arends J.P., Hartwig N., Rudolph M., Zanen H.C. Carrier rate of Streptococcus suis capsular type 2 in palatine tonsils of slaughtered pigs. *J. Clin. Microbiol.* 1984; 20 (5): 945–947. DOI: 10.1128/jcm.20.5.945-947.1984.
61. Gottschalk M., Segura M. The pathogenesis of the meningitis caused by Streptococcus suis: the unresolved questions. *Vet. Microbiol.* 2000; 76 (3): 259–272. DOI: 10.1016/S0378-1135(00)00250-9.
62. Yongkiettrakul S., Maneerat K., Arechanajan B. et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus suis isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. *BMC Vet. Res.* 2019; 15 (1): 5. DOI: 10.1186/s12917-018-1732-5.
63. Gottschalk M., Xu J., Calzas C., Segura M. Streptococcus suis: a new emerging or an old neglected zoonotic pathogen? *Future Microbiol.* 2010; 5 (3): 371–391. DOI: 10.2217/fmb.10.2.
64. Shukla S.K., Ye Z., Sandberg S. et al. The nasal microbiota of dairy farmers is more complex than oral microbiota, reflects occupational exposure, and provides competition for staphylococci. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0183898. DOI: 10.1371/journal.pone.0183898.
65. Kraemer J.G., Aebi S., Hilty M., Oppliger A. Nasal microbiota composition dynamics after occupational change in animal farmers

- suggest major shifts. *Sci. Total Environ.* 2021; 782: 146842. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146842.
66. Wippler J., Čermáková Z., Hanzálek T. et al. [Sharing bacterial microbiota between owners and their pets (dogs, cats)]. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* 2017; 23 (2): 48–57. Available at: <https://europepmc.org/article/med/28903168> (in Czech).
 67. Misis A.M., Davis M.F., Tyldsley A.S. et al. The shared microbiota of humans and companion animals as evaluated from *Staphylococcus* carriage sites. *Microbiome*. 2015; 3: 2. DOI: 10.1186/s40168-014-0052-7.
 68. Jourdain S., Smeesters P.R., Denis O. et al. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (6): 907–914. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03410.x.
 69. Maleki A., Mirnaseri Z., Kouhsari E. et al. Asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* and *Moraxella catarrhalis* in healthy children. *New Microbes New Infect.* 2020; 36: 100691. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100691.
 70. Conyn-van Spaendonck M.A., Reintjes R., Spanjaard L. et al. Meningococcal carriage in relation to an outbreak of invasive disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Netherlands. *J. Infect.* 1999; 39 (1): 42–48. DOI: 10.1016/s0163-4453(99)90101-9.
 71. Principi N., Marchisio P., Schito G.C., Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18 (6): 517–523. DOI: 10.1097/00006454-199906000-00008.

Поступила 30.09.21

Принята к печати 29.01.22

Received: September 30, 2021

Accepted for publication: January 29, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Старикова Елизавета Валентиновна — младший научный сотрудник лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: estarikova@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6582-210X>)

Elizaveta V. Starikova, Researcher, Laboratory of Genomic Research and Computational Biology, Federal Research & Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: estarikova@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6582-210X>)

Галеева Юлия Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: galeeva.yu@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6304-4607>)

Yuliya S. Galeeva, Research Assistant at Laboratory of Genomic Research and Computational Biology, Federal Research & Clinical Center of Physi-

cal-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: galeeva.yu@rcpcm.org (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6304-4607>)

Ильина Елена Николаевна — д. б. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующая лабораторией геномных исследований и вычислительной биологии, заместитель директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: ilinaen@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0130-5079>)

Elena N. Ilina, Doctor of Biology Science, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Genomic Studies and Computational Biology, Deputy Director for Science, Federal Research & Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: ilinaen@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0130-5079>)

Участие авторов

Старикова Е.В. — написание разделов «Введение» и «Микробные биотопы верхних дыхательных путей»

Галеева Ю.С. — написание раздела «Факторы, оказывающие влияние на состав микробиоты», создание иллюстраций

Ильина Е.Н. — разработка концепции, 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

Elizaveta V. Starikova — wrote two following sections: “Introduction” and “Microbial biotopes of the upper respiratory tract”

Julia S. Galeeva — wrote the section “Factors affecting microbial composition” and designed the illustrations

Elena N. Ilina — designed the concept for this review and edited the text

All 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, and were responsible for the integrity of all parts of the article.

Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19

Е.А.Зарянова ✉, Г.Л.Осипова, В.В.Осипова

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

Резюме

Картина *COronaVirus Disease-19* (COVID-19) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) отражена по данным единичных исследований. Дальнейшее исследование этого коморбидного состояния поможет правильно оценить течение и прогноз каждого заболевания, разработать эффективный план ведения больных ХОБЛ в период пандемии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2. **Целью** работы явилось изучение особенностей клинической картины COVID-19 у больных ХОБЛ. Для этого проведен аналитический обзор научной литературы баз данных *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv*. По данным исследований по изучению новой коронавирусной инфекции отмечено, что среди инфицированных SARS-CoV-2 доля больных ХОБЛ составляет 2 %. Однако необходимы дальнейшие исследования по изучению течения COVID-19 у больных ХОБЛ. Результаты исследований свидетельствуют о высоком содержании рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) к SARS-CoV-2 у курильщиков и больных ХОБЛ, чем можно объяснить более легкое проникновение SARS-CoV-2 в организм хозяина и более тяжелое течение заболевания у инфицированных этой категории. Несмотря на то, что по данным ряда клинических исследований получены убедительные свидетельства того, что мужчины болеют COVID-19 тяжелее, чем женщины, половая принадлежность больных COVID-19 учитывается не всегда. **Заключение.** Возможно, факт более тяжелого течения COVID-19 в мужской популяции в меньшей степени связан с более высокой распространенностью курения и случаев ХОБЛ среди мужчин, чем с влиянием гормонального фона, связанного с высокой выработкой у мужчин тестостерона и сцепленным с X-хромосомой наследованием гена андрогена и гена АПФ-2.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, курение, гендерные особенности, меры защиты, вакцинация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Для цитирования: Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 755–762. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-755-762

Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19

Elena A. Zaryanova ✉, Galina L. Osipova, Veronika V. Osipova

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

Abstract

Recently, single studies have described the picture of COVID-19 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Further study of this comorbid condition will help to assess the course and prognosis of each condition correctly, develop an effective plan for the management of patients with COPD during the pandemic caused by SARS-CoV-2 infection. **The aim.** The article is an analytical review of the scientific literature from *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv* in order to study the clinical features of COVID-19 in patients with COPD. The published studies of the new coronavirus infection showed that patients with COPD account for 2% among those infected with SARS-CoV-2. However, further studies are needed to study the course of COVID-19 in patients with COPD. The conducted studies indicate a high level of ACE2 receptors to SARS-CoV-2 in current smokers and patients with COPD, which may explain the easier penetration of SARS-CoV-2 into the host organism and the severe course of the disease in this population. **Conclusion.** Although a number of clinical studies strongly suggest that men have more severe COVID-19 than women, the patient's gender is not always taken into account. It is possible that the more severe course of COVID-19 is associated with the increased prevalence of smoking and COPD in men as compared to women to a lesser extent than with the high production of testosterone and X-linked inheritance of the androgen gene and the ACE2 gene.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, smoking, gender, protective measures, vaccination.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

For citation: Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 755–762 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-755-762

По данным отчета Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), 2021) известно, что у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) повышен риск не только госпитализации из-за *COronaVirus Disease-19* (COVID-19), но и тяжелого

течения заболевания и смерти [1, 2]. Однако клиническая картина COVID-19 у больных ХОБЛ отражена в единичных работах. При дальнейшем исследовании этого коморбидного состояния возможно правильно оценить течение и прогноз каждого заболевания, разработать эффективный план ведения больных ХОБЛ в период пандемии COVID-19.

Тяжелое течение и осложнения от COVID-19 чаще возникают у курящих мужчин и лиц с сопутствующими заболеваниями, включая ХОБЛ. Среди лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 у лиц с сопутствующей патологией отмечаются худшие клинические прогнозы по сравнению с пациентами без таковой. Большое количество сопутствующих заболеваний коррелирует с худшими клиническими исходами [3].

Сегодня остается неизвестным, влияет ли наличие ХОБЛ на риск заражения SARS-CoV-2. Поэтому все пациенты с ХОБЛ, у которых появляются новые или ухудшаются имеющиеся респираторные симптомы, наблюдаются лихорадка и / или другие симптомы, характерные для COVID-19, даже если они легкие, должны быть обязательно проверены на возможное заражение SARS-CoV-2.

Целью представленного обзора научной литературы, представленной в базах *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv*, явилось изучение особенностей клинической картины COVID-19 у больных ХОБЛ. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: SARS-CoV-2, COVID-19, ХОБЛ, курение, гендерные особенности, меры защиты, вакцинация. Всего на февраль 2022 г. обнаружено 10 315 источников.

Различить симптомы типичного обострения ХОБЛ и COVID-19 чрезвычайно сложно, поскольку многие симптомы совпадают. Однако **у пациентов с ХОБЛ течение COVID-19 имеет следующие отличительные особенности:**

- более старший возраст (в среднем 75 лет);
- более продолжительный инкубационный период;
- продуктивный кашель почти у 50 % пациентов;
- при поражении новой коронавирусной инфекцией (НКИ) — в 3 раза более частая одышка по сравнению с таковой у лиц без ХОБЛ.

Усиление кашля и одышки могут быть симптомами обострения ХОБЛ без COVID-19. В таких случаях дифференциальным симптомом становится высокая лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$), что и является отличием COVID-19 от обострения ХОБЛ.

Прогнозировать клинические исходы у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяют количество и наличие сопутствующих заболеваний.

У больных ХОБЛ в 5 раз чаще наблюдается тяжелое течение COVID-19 по сравнению с таковым у лиц без ХОБЛ [4]. ХОБЛ наблюдается в 50–52,3 % случаев от общего числа больных COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии, и обуславливает высокую смертность среди этих пациентов [5]. ХОБЛ чаще встречалась при тяжелом течении COVID-19 по сравнению с таковым (62,5 % vs 15,3 %) при нетяжелых случаях [2].

Инфекция SARS-CoV-2 при среднетяжелом и тяжелом течении формирует патофизиологическую картину пневмонита и коагулопатии с повреждением мелких сосудов легких и возможной тромбоэмболией. Коагулопатия сопровождается гипоксемией, вовлечением в воспалительный процесс нескольких органов и систем. Выраженная лимфопения является частым признаком инфекции SARS-CoV-2. Эти особенности

сильно отличаются от типичного обострения ХОБЛ и утяжеляют его течение.

Лихорадка, анорексия, миалгии и желудочно-кишечные симптомы чаще встречаются при COVID-19, чем при обострениях ХОБЛ без COVID-19. Пациенты с ХОБЛ, у которых развился COVID-19, чаще сообщали о более выраженной утомляемости, одышке и диарее, чем пациенты без COVID-19. В таких случаях повышение креатининкиназы, трансаминаз, креатинина и лактатдегидрогеназы связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов у больных ХОБЛ [6].

По результатам проведенного метаанализа показано, что распространенность ХОБЛ среди пациентов с COVID-19 составила 2 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1–3 %) [1]. По результатам опроса населения со случайной выборкой повышенного риска заражения SARS-CoV-2 у пациентов с ХОБЛ не выявлено. При обследовании лиц, прошедших тестирование на SARS-CoV-2, не установлено, что ХОБЛ является независимым фактором высокого риска инфицирования НКИ (результаты только 1 исследования свидетельствовали об обратном), однако необходимы дальнейшие исследования по изучению течения COVID-19 у больных ХОБЛ.

Сегодня незначительное распространение ХОБЛ среди больных COVID-19 можно объяснить недостаточным учетом среди лиц, переносящих COVID-19, сопутствующей ХОБЛ и эффектом защитных мер, проводимых в период пандемии среди лиц с хроническими заболеваниями легких.

По данным GOLD (2021), распространенность ХОБЛ среди заболевших COVID-19 остается низкой, однако выявлено, что **при ХОБЛ риск тяжелого течения заболевания и смерти при COVID-19 увеличивается.**

Степень тяжести COVID-19 указывалась по данным 7 исследований с участием пациентов с ХОБЛ ($n = 35$). При этом 22 (63 %) больных сообщили о более тяжелой форме COVID-19 по сравнению с таковой у 13 (33,4 %) пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что при ХОБЛ отмечается более высокий риск тяжелого течения COVID-19 по сравнению с таковым у пациентов без ХОБЛ (отношение шансов (ОШ) — 1,88; 95%-ный ДИ — 1,4–2,4) [1].

У пациентов с ХОБЛ и подтвержденным COVID-19 продемонстрирован 60%-ный уровень смертности (6 из 10 заболевших) по сравнению с таковым у пациентов без ХОБЛ — 86 (55 %) из 157 заболевших (ОШ — 1,10 (95%-ный ДИ — 0,6–1,8) [1, 7, 8].

Из 59 проведенных исследований, по данным которых оценивались случаи госпитализации, в 4 работах изучалось влияние ХОБЛ на исходы COVID-19 в качестве основной конечной точки.

Результаты проведенного метаанализа свидетельствуют о том, что у больных ХОБЛ и COVID-19 риск госпитализации в стационар повышается в 4 раза (ОШ — 4,23; 95%-ный ДИ — 3,65–4,90), госпитализации в отделение реанимации — в 1,35 раза (ОШ — 1,35; 95%-ный ДИ — 1,02–1,78), а количество летальных исходов — в 2,47 раза (ОШ — 2,47; 95%-ный ДИ — 2,18–2,79) [9] (рис. 1).

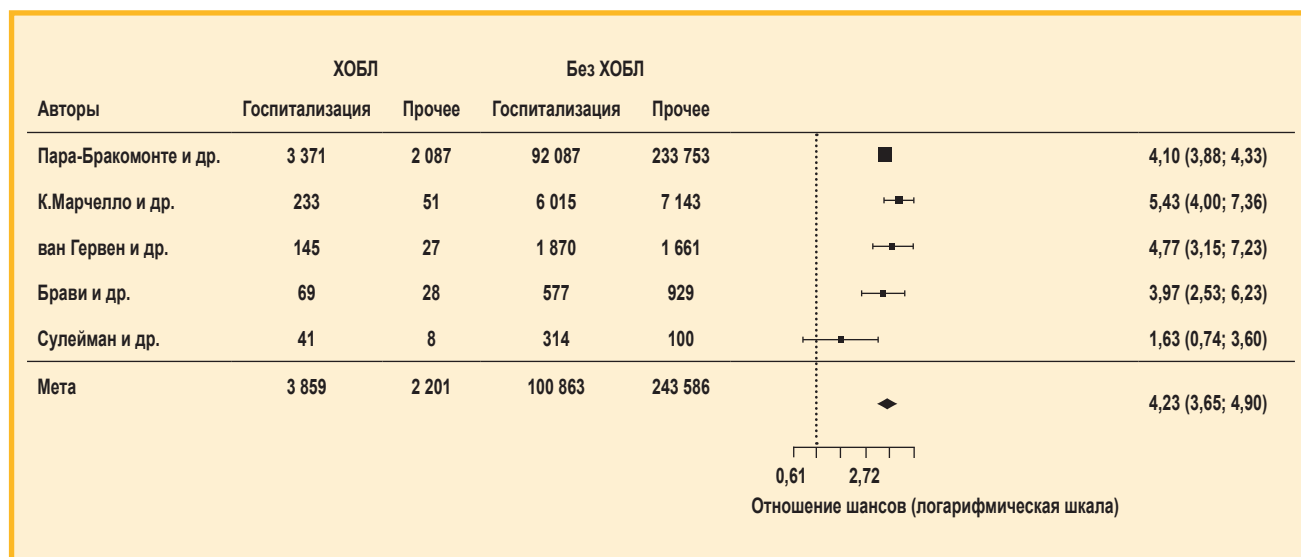


Рис. 1. Отношение шансов госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Адаптировано из [9]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Odds ratio of hospitalization for COVID-19 in patients with COPD. Adapted from [9]

ХОБЛ связана с нарушением врожденного иммунного ответа на вирусы, а дефектный интерфероновый (IFN) ответ на SARS-CoV-2 – с повышенным риском тяжелого течения COVID-19, при этом значительно увеличивается вероятность неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХОБЛ и COVID-19 [9].

По исчерпывающим результатам крупного исследования сопутствующих заболеваний показана высокая распространенность ХОБЛ среди госпитализированных с COVID-19 – 18 % [10]. У пациентов отмечены разные сопутствующие заболевания, однако при дальнейшем обследовании 8,28 млн пациентов на уровне первичной медико-санитарной помощи показано, что **именно ХОБЛ при COVID-19 является независимым фактором риска госпитализации (ОШ – 1,55; 95%-ный ДИ – 1,46–1,64).**

Действительно, при ХОБЛ увеличивается риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода респираторной инфекции, в частности COVID-19, по следующим причинам:

- сами легкие уже повреждены (имеются морфологические изменения в виде эмфиземы легких и перибронхиального фиброза) и больше уязвимы для развития тяжелой пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома;
- ХОБЛ часто сопровождается коморбидной патологией, преимущественно связанной с сердечно-сосудистой и эндокринной системой, при этом течение COVID-19 утяжеляется.

Если у больных без ХОБЛ вирусная инфекция может протекать в легкой форме или бессимптомно, то при ХОБЛ установлено много факторов, predisposing к тяжелому течению инфекции, особенно при инфицировании SARS-CoV-2:

- гипоксия;
- нарушение дренажной функции легких и несостоятельность местной системы защиты дыхательных

путей вследствие поражения мерцательного эпителия;

- дисрегуляция в иммунном ответе;
- бронхообструктивный синдром с колонизацией патогена на слизистых оболочках дыхательных путей и формированием хронического воспаления;
- оксидативный стресс;
- дисбаланс в сторону липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты с образованием большого количества лейкотриенов и формированием гиперреактивности бронхов.

Таким образом, пациентов с ХОБЛ следует рассматривать в группе высокого риска тяжелого течения COVID-19 [9] и ориентировать на проведение активных профилактических мероприятий, включая вакцинацию от вирусных и бактериальных инфекций, своевременное выявление и активное лечение COVID-19.

Особенности течения COVID-19 у курильщиков, в том числе мужчин

По данным ряда исследований отмечено, что нынешние курильщики по сравнению с бывшими и никогда не курившими подвергались большему риску серьезных осложнений, у них также продемонстрирована высокая смертность от COVID-19.

О воздействии курения на течение COVID-19, включая нынешних и бывших курильщиков, сообщалось по данным 8 исследований (221 подтвержденный случай COVID-19). При этом оценивалась доля нынешних курильщиков с подтвержденным COVID-19, а общая распространенность среди них составила 9 % (95%-ный ДИ – 4–14 %) [1].

У 31 из 108 курильщиков, которые продолжают курить в настоящее время, отмечена в 1,45 раза более высокая вероятность серьезных осложнений по сравнению с бывшими и никогда не курившими (147 из 808 больных)

пациентами (ОШ – 1,45; 95%-ный ДИ – 1,03–2,04) [8, 9]. Более высокий уровень смертности – 5 (38,5 %) из 13 случаев – наблюдался среди нынешних курильщиков [1, 11].

Следует отметить, что у курящих пациентов с диагнозом ХОБЛ, даже без COVID-19, наблюдались более тяжелое течение заболевания и более серьезное нарушение качества жизни [12].

В настоящее время рецензируемые исследования, по данным которых оценивалось бы течение COVID-19 у курящих больных ХОБЛ, отсутствуют, однако по результатам предварительных исследований показано, что курение у больных ХОБЛ связано с повышенной тяжестью COVID-19 и риском смерти у госпитализированных пациентов.

У курильщиков и лиц с ХОБЛ отмечается повышенная экспрессия в дыхательных путях ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), который является «входным» рецептором для вируса COVID-19. Этим можно объяснить повышенный риск тяжелого течения COVID-19 у таких больных и подчеркнуть важность отказа от курения [13].

Продemonстрированы также различия в распространенности и тяжести заболевания COVID-19, связанные с курением и мужским полом. Выявлено, что курение связано с более высокой экспрессией АПФ-2 [14, 15]. При использовании клеточного секвенирования обнаружено сильное преобладание экспрессии АПФ-2 у мужчин-уроженцев Азии, что могло быть причиной более высокой распространенности COVID-19 у пациентов этой подгруппы по сравнению с таковой у женщин и пациентов других национальностей. Так, по данным исследования китайских ученых с участием пациентов с COVID-19 ($n = 140$) показано, что распределение COVID-19 легкого те-

чения среди мужчин и женщин одинаково [11]. Однако по результатам работы [7] по изучению степени тяжести течения COVID-19 у пациентов в критическом состоянии обнаружено, что COVID-19 тяжелого течения чаще отмечается у мужчин (67 %) по сравнению с таковым у женщин. По данным медицинских отчетов о 1 099 пациентах с COVID-19, полученных из 552 больниц, расположенных в 30 провинциях Китая, большинство (58 %) пациентов составляли мужчины [15, 16].

По обобщенным результатам нескольких крупных исследований (Китай), достоверных отличий в экспрессии гена АПФ-2 между расовыми группами (азиаты и европеоиды) и возрастными группами (старше и моложе 60 лет) не обнаружено, однако наблюдалась значительно более высокая экспрессия гена АПФ-2 в образцах тканей у курильщиков по сравнению с таковыми у некурящих пациентов. Поэтому предрасположенность мужчин к COVID-19 тяжелого течения могла быть объяснена более высоким уровнем курения в Китае (2020) среди мужчин по сравнению с женщинами (288 млн мужчин vs 12,6 млн женщин) [15]. По данным J.J.Zhang et al., среди больных с COVID-19 только 1,4 % [11] пациентов были курильщиками, хотя это число было намного выше и составляло 12,6 % по данным W.J.Guan et al. [16].

Таким образом, результаты опубликованных исследований не позволяют сделать однозначный вывод о том, что только курение является значимым фактором в предрасположенности мужчин к заражению SARS-CoV-2. Все данные, вместе взятые, указывают на существование гендерных особенностей в распространении и течении COVID-19, причем у мужчин, в отличие от женщин, наблюдается более тяжелое течение заболевания [16].

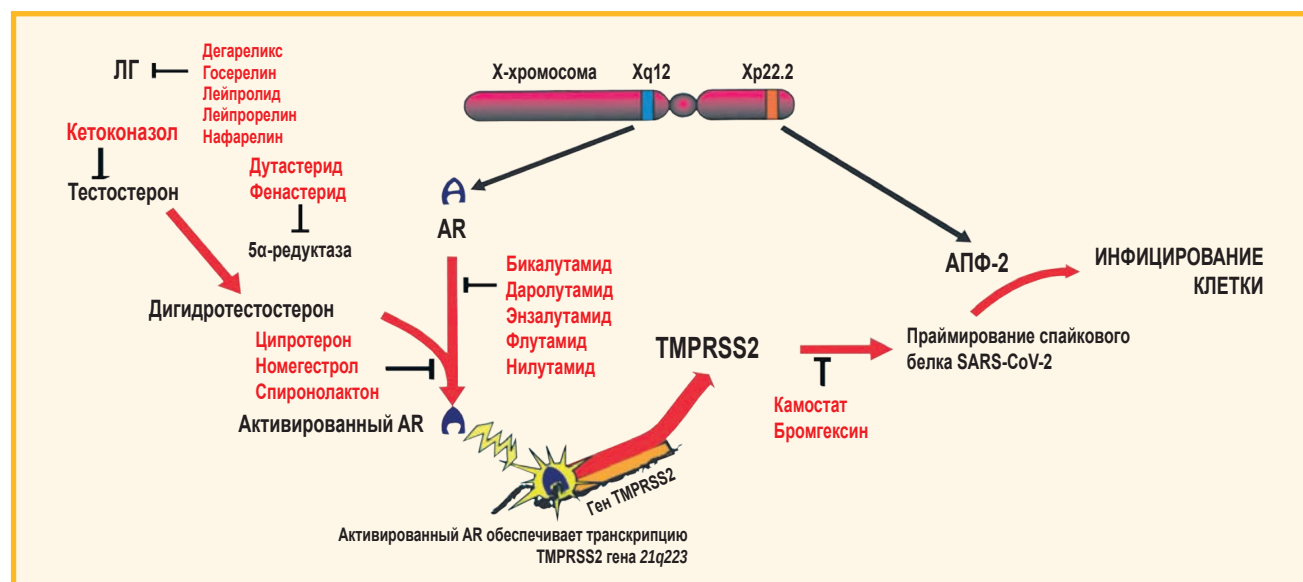


Рис. 2. Механизмы, препятствующие проникновению вируса SARS-CoV-2 в клетку путем блокировки активности андрогенного рецептора. Адаптировано из [17]

Примечание: ЛГ – лютеинизирующий гормон; AR – андрогенный рецептор; АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа; Xq12 – ген, регулирующий экспрессию AR; Yp22.2 – ген, регулирующий экспрессию АПФ-2; TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза-2.

Figure 2. Mechanisms which prevent SARS-CoV-2 virus from penetrating into the cell by blocking the activity of the androgen receptor. Adapted from [17]

Эпидемиологическими данными со всего мира подтверждаются ранние сообщения о высокой уязвимости мужчин и высокой мужской смертности от SARS-CoV-2. Предполагается, что мужские гормоны, в частности тестостерон, по-видимому, усиливают способность вируса проникать внутрь клеток. Передача сигнала от рецептора андрогена вызывает повышение уровня трансмембранной сериновой протеиназы 2-го типа (TMPRSS2) и вызывает интернализацию RBD домена *Spike*-белка и повышает его способность связываться с АПФ-2.

При подавлении передачи сигналов от андрогеновых рецепторов снижается уровень TMPRSS2 и таким образом уменьшаются интернализация вирусного шипа RBD и его связь с рецептором АПФ-2. Выявлена также связь между мужскими половыми гормонами (тестостерон, дигидротестостерон), передачей сигналов от рецептора андрогенов и регуляцией TMPRSS2 и АПФ-2, что дает объяснение полученным наблюдениям. Высокая склонность мужчин к развитию тяжелых симптомов COVID-19 может быть обусловлена X-сцепленным наследованием гена андрогена и АПФ-2, расположенных на одной X-хромосоме. При терапии препаратами, которые обычно назначаются при заболеваниях предстательной железы, блокируется превращение тестостерона в его активную форму — дигидротестостерон. Таким образом, продемонстрирован потенциал для возможного использования указанных препаратов при лечении COVID-19 [17] (рис. 2).

Меры защиты больных хронической обструктивной болезнью легких от COVID-19

Для того чтобы предотвратить заражение вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с ХОБЛ должны применяться все способы защиты — **использование лицевых масок, меры личной гигиены и тщательное мытье рук, социальное дистанцирование, изоляция на дому, использование телемедицинских услуг для осуществления медицинского контроля, самоконтроль своего состояния, вакцинирование.**

Достоверно известно, что хирургические маски и респираторы типа N95 были эффективны и ранее в профилактике гриппоподобных заболеваний и лабораторно подтвержденного гриппа среди медицинских работников. Международным фондом ХОБЛ опубликовано совместное заявление о необходимости использования лицевых масок больными с хроническими заболеваниями легких во время пандемии COVID-19.

По данным отчетов GOLD (2021) отмечено, что физическое дистанцирование и изоляция на дому должны активно применяться больными ХОБЛ. В Великобритании пациентам с ХОБЛ рекомендуется изоляция на дому при низких показателях функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду < 50 %), выраженной одышке (2–3-я ступень по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC)), частых госпитализациях по поводу

обострения заболевания в анамнезе и / или длительной кислородотерапии или неинвазивной вентиляции легких. В этом случае пациентам рекомендуется постоянно находиться на связи с друзьями и продолжать вести активный образ жизни дома, использовать услуги телекоммуникационной связи с медицинским персоналом и доставку лекарств на дом.

Во время пандемии COVID-19 усложнились обычное ведение и диагностика больных ХОБЛ за счет сокращения числа очных медицинских консультаций, ограничений при проведении спирометрии, традиционных программ легочной реабилитации и оказания помощи на дому.

Для больных ХОБЛ разработана новая концепция контроля над заболеванием, которая является востребованной в условиях новой пандемии. Основной целью базисной терапии ХОБЛ является достижение низкого влияния заболевания на выраженность симптомов и повседневную физическую активность пациента. В рамках предложенной концепции на фоне базисной терапии в течение 3 мес. предлагается достигнуть уменьшения частоты обострения заболевания, которое приводит к нарастанию одышки и увеличению приема короткодействующих β -агонистов, снижению толерантности к физической нагрузке и ухудшению качества жизни, снижению функции легких и увеличению риска смерти [18] (рис. 3).

Очевидно, что в условиях пандемии при дистанционном контроле за пациентами необходимо использовать предложенный инструмент контроля ХОБЛ [18, 19] (см. рис. 3).

На практике пациентам рекомендуется применять простые, доступные и объективные инструменты самостоятельного контроля состояния, такие как mMRC, оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (*COPD Assessment Test* — CAT), критерии обострения ХОБЛ по Антонисену, подсчет приемов короткодействующих β -агонистов в течение 1 суток. Вводное короткое занятие по обучению пациента самоконтролю своего состояния при помощи простых и доступных средств позволит врачу правильно оценить состояние пациента в дальнейшем и скорректировать назначенную ранее базисную терапию.

Если в направлении фармакологической терапии COVID-19 сегодня взгляды далеки от единства, то в плане профилактики распространения НКИ, где ведущая роль отводится вакцинации и мерам социального дистанцирования, мнения большинства ведущих специалистов разных стран едины. Речь идет не только о вакцинах против SARS-CoV-2, но и хорошо знакомых вакцинах против гриппа, пневмококка, кори и туберкулеза.

Показано, каким образом вакцины против гриппа активируют 1-ю и 2-ю линии защиты от инфекции [20]. Так, отмечено, что у вакцинированных от гриппа до появления симптомов COVID-19 вероятность летального исхода снижалась на 17–20 %.

Вакцины против гриппа вызывают неспецифическую активацию поверхностных *Toll*-подобных рецепторов (TLR). Эти вакцины активируют сигнальный каскад TLR и таким образом стимулируют ключе-

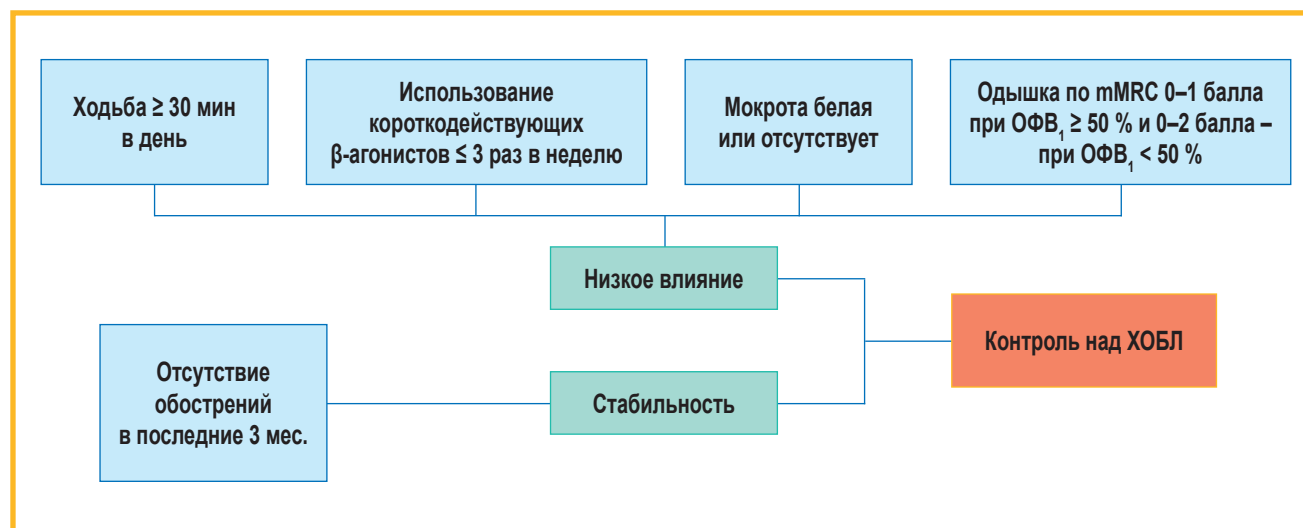


Рис. 3. Клинический инструмент для определения статуса контроля над хронической обструктивной болезнью легких. Адаптировано из [18]

Примечание: mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 3. Clinical tool for determining chronic obstructive pulmonary disease control status. Adapted from [18]

вые эффекторы врожденного (дендритные клетки, натуральные клетки-киллеры и НКТ-лимфоциты) и адаптивного (цитотоксические Т-клетки киллеры, В-лимфоциты) иммунитета, которые обеспечивают противовирусный эффект и индуцируют собственные защитные механизмы организма [20].

При вакцинации против гриппа, особенно адьювантной вакциной с азоксимера бромидом, значимо повышался уровень экспрессии рецепторов TLR8 и TLR9, ответственных за распознавание РНК вирусов и численность ДК.

Эффект от вакцинации возможен только при наличии дендритных клеток, при помощи которых формируется гуморальный и клеточный иммунный ответ. Дендритные клетки необходимы не только для получения ответа на вакцину, но и для эффективного иммунного ответа на любые другие патогены. Высокий уровень дендритных клеток – один из важных факторов снижения инфекционной заболеваемости в целом [21, 22].

R. Root–Bernstein при использовании данных по заболеваемости и смертности от COVID-19 за март–апрель 2020 г. продемонстрировано, что более высокие показатели вакцинации от пневмококковой инфекции среди людей старшего возраста (> 65 лет) значимо и устойчиво коррелируют со снижением заболеваемости COVID-19 (коэффициент корреляции (R) = 0,732) и смертности (R = 0,558) на 1 млн населения [23]. По предварительным подсчетам, при своевременной вакцинации против пневмококка удалось бы избежать примерно 10 % всех смертей от COVID-19 за счет предотвращения появления пневмококковой суперинфекции [24]. При использовании конъюгированной 13-валентной пневмококковой вакцины у пациентов с ХОБЛ отмечено значимое повышение фагоцитоза, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺HLADR⁺, CD19⁺, уровня IgM и IgG, иммунологической памяти и адаптивного иммунитета [20].

Еще одна вакцина, изученная в период этой пандемии, – это вакцина от кори. Противокоревая вакцина может иметь положительный эффект при воздействии других патогенов, снижая смертность от инфекций, включая SARS-CoV-2. Этот положительный эффект может быть опосредован за счет увеличения ответов Th1-типа и активации CD4⁺-Т-клеток, продуцирующих IFN- γ , а также клеток памяти CD8⁺. Противокоревая вакцина может оказывать защитное действие против неродственных инфекций, поражающих дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [25].

С XIX в. существуют свидетельства о том, что микобактерии туберкулеза использовались в качестве адьювантов и профилактики острых респираторных инфекций. По результатам эпидемиологических отчетов и наблюдений за тем, как моноциты у пациентов, вакцинированных противотуберкулезной вакциной *Bacillus Calmette–Guérin* (БЦЖ), активно реагировали на стимуляцию неродственными микробами, показана высокая неспецифическая защита у младенцев, ранее вакцинированных БЦЖ. Наблюдения привели к появлению концепции создания «тренированного иммунитета». В настоящее время результаты исследований свидетельствуют о том, что «тренированный иммунитет» основан на эпигенетическом репрограммировании миелоидных клеток, к которым относятся дендритные клетки, макрофаги, натуральные клетки-киллеры и т. д., что приводит к изменению их фенотипического и метаболического поведения; вследствие этого миелоидные клетки производят более сильный ответ на последующие раздражители.

По данным метаанализа рандомизированных исследований продемонстрирована эффективность вакцинации БЦЖ в качестве превентивной меры при пандемии гриппа т. н. испанки (1918). При этом в группе пациентов, которые получили бактериальную вакцину БЦЖ, летальность снизилась до 70 % по сравнению с таковой у пациентов контрольной

группы. Также продемонстрировано, что после вакцинации БЦЖ возникает хороший ответ и на другие вакцины. Наблюдались также более выраженное увеличение и ускоренная индукция функциональных антител и более высокая продукция IFN- γ и IL-6 в ответ на неродственные патогены [25].

Заключение

По результатам опубликованных исследований по изучению НКИ отмечено, что доля больных ХОБЛ среди инфицированных SARS-CoV-2 составляет 2 %. Однако этот факт неочевиден, требуются дальнейшие исследования по изучению течения COVID-19 у больных ХОБЛ, т. к. наличие у пациентов сопутствующей ХОБЛ и факта курения учитывалось при проведении не всех исследований.

Таким образом, по данным настоящего обзора сделаны следующие выводы:

- по результатам исследований по изучению инфекции SARS-CoV-2, проведенных в период пандемии, у больных ХОБЛ отмечено не только более тяжелое течение COVID-19, но и повышенный риск госпитализации и летального исхода;
- данные исследований свидетельствуют о высоком содержании АПФ-2 у продолжающих курить больных ХОБЛ, чем можно объяснить не только более легкое проникновение SARS-CoV-2 в организм, но и тяжелое течение заболевания у инфицированных этой группы.
- несмотря на то, что по данным ряда клинических исследований убедительно продемонстрировано, что мужчины по сравнению с женщинами переносят COVID-19 тяжелее, однако половая принадлежность больных COVID-19 учитывается не всегда. Возможно, уязвимость мужчин к COVID-19 в меньшей степени связана с высоким уровнем курения и распространенности ХОБЛ среди мужчин, чем с влиянием гормонального фона, связанного с высокой выработкой у мужчин тестостерона и сцепленным с X-хромосомой наследованием гена андрогена и гена АПФ-2 – пациенты с ХОБЛ должны применять все способы защиты: вакцинироваться, использовать телемедицинские технологии, самостоятельно контролировать свое состояние при изоляции на дому, соблюдать социальную дистанцию и меры личной гигиены, носить лицевые маски, тщательно мыть руки.

Литература / References

- Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147.
- Risk of infection with SARS-CoV-2. In: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). 2021: 131–144. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-11Nov20_WMV.pdf
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
- Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A. COVID-19 and comorbidities: Deteriorous impact on infected patients. *J. Infect. Public. Health.* 2020; 13 (12): 1833–1839. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.21). Доступно на: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/72722.html/?ysclid=177j0q0p8r881984864> / Ministry of Health of Russian Federation. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID19)]. Version 14. (December 27, 2021). Available at: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/72722.html/?ysclid=177j0q0p8r881984864> (in Russian).
- Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 33: 100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
- Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985.
- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238.
- Miravittles M., Soriano J.B., García-Río F. et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64 (10): 863–868. DOI: 10.1136/thx.2009.115725.
- Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020.
- Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *Preprints*. 2020; 2020020051. DOI: 10.20944/preprints202002.0051.v3.
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Samuel R.M., Majd H., Richter M.N. et al. Androgen regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *Cell Stem Cell*. 2020; 27 (6): 876–889.e12. DOI: 10.1016/j.stem.2020.11.009.
- Miravittles M., Alcázar B., Soler-Cataluña X.X. The concept of control in chronic obstructive pulmonary disease: development of the criteria and validation for use in clinical practice. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 135–141. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-135-141. / Miravittles M., Alcázar B., Soler-Cataluña J.J. The concept of control in chronic obstructive pulmonary disease: development of the criteria and validation for use in clinical practice. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 135–141. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-135-141.
- Celli B.R., Fabbri L.M., Aaron S.D. et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome proposal. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (11): 1251–1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
- Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Skhodova S.A. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Saxena S.K., ed. *Influenza – Therapeutics and Challenges*. IntechOpen; 2018. Ch. 5: 83–109. DOI: 10.5772/intechopen.77006.
- Reina J. Influenza vaccination in the time of SARS-CoV-2. *Med. Clin. (Engl. Ed.)*. 2021; 156 (1): 17–19. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.10.003.

22. Fink G., Orlova-Fink N., Schindler T. et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid. Based Med.* 2020; bmjebm-2020-111549. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111549.
23. Root-Bernstein R. Age and location in severity of COVID-19 pathology: do lactoferrin and pneumococcal vaccination explain low infant mortality and regional differences? *Bioessays.* 2020; 42 (11): e2000076. DOI: 10.1002/bies.202000076.
24. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Mythbusters. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
25. Larenas-Linnemann D., Rodríguez-Pérez N., Arias-Cruz A. et al. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (11): 100476. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100476.

Поступила: 08.02.22

Принята к печати: 06.07.22

Received: February 08, 2022

Accepted for publication: July 06, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Зарянова Елена Алексеевна — 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/0000-0003-1904-1497>)

Elena A. Zaryanova, 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/0000-0003-1904-1497>)

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 of the 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>)

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.: (916) 815-03-09; 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.: (916) 815-03-09; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

Участие авторов

Зарянова Е.А. — разработка концепции статьи и ее подготовка, сбор, обработка данных, анализ материала, написание текста, редактирование текста

Осипова Г.Л. — сбор и анализ материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Осипова В.В. — 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

Zaryanova E.A. — 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

Osipova V.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.

Случай тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких

Л.А.Акулкина¹ ✉, М.Ю.Бровко¹, А.А.Щепалина¹, В.И.Шоломова¹, А.А.Китбальян^{1,2}, А.С.Моисеев^{1,2}, П.П.Потапов^{1,2}, С.В.Моисеев^{1,2}

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 бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — группа нозологий, объединяющая множество диффузных паренхиматозных патологий легких, которые в своем исходе могут приводить к развитию фиброза. Течение всех вариантов ИЗЛ может осложняться развитием инфекционных обострений; чаще это происходит при хронических фиброзирующих формах. В настоящее время имеются ограниченные данные о течении COVID-19 у пациентов с прогрессирующими интерстициальными заболеваниями легких. В клиническом наблюдении представлен случай инфекции COVID-19 у пациентки, страдающей интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками и прогрессирующим легочным фиброзом. Обсуждаются особенности заболевания в данной группе больных, а также направления для проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: COVID-19, интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. В связи с неинтервенционным и ретроспективным характером исследования письменное согласие не было взято.

Финансовая поддержка. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Щепалина А.А., Шоломова В.И., Китбальян А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Моисеев С.В. Случай тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 763–769. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-763-769

A case of severe COVID-19 in a patient with progressive fibrosing interstitial lung disease

Larisa A. Akulkina¹ ✉, Mikhail Yu. Brovko¹, Anastasiya A. Shchepalina¹, Viktoriya I. Sholomova¹, Aram A. Kitbalyan^{1,2}, Alexey S. Moiseev^{1,2}, Pavel P. Potapov^{1,2}, Sergey V. Moiseev^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119992, Russia

Abstract

Interstitial lung diseases (ILDs) is a wide group of diffuse parenchymal lung diseases that can lead to interstitial pulmonary fibrosis. Clinical course of all ILDs, in particular with chronic fibrosing phenotype, can be complicated by an acute exacerbation caused by infection. Today, data about clinical course of COVID-19 in patients with progressive interstitial lung diseases is limited. In this case we described the course of COVID-19 infection in a patient with an interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) and a progressive pulmonary fibrosis (PPF). We also discussed the typical features of COVID-19 in this population and the directions for further research.

Key words: COVID-19, interstitial lung disease, pulmonary fibrosis.

Conflict of interests. The authors declare they have no conflicts of interests.

Ethical expertise. Due to non-interventional and retrospective design of the study, the patients did not sign a written informed consent.

Funding. The study had no sponsor support.

For citation: Akulkina L.A., Brovko M.Yu., Shchepalina A.A., Sholomova V.I., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Moiseev S.V. A case of severe COVID-19 in a patient with progressive fibrosing interstitial lung disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 763–769 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-763-769

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — группа нозологий, объединяющая множество диффузных паренхиматозных патологий легких, которые в ис-

ходе могут приводить к формированию фиброза [1]. Основными звеньями патогенеза ИЗЛ являются воспалительная инфильтрация интерстиция, чрезмерное

отложение компонентов соединительнотканного матрикса и развитие фиброзных изменений. Клинически ИЗЛ наиболее часто проявляются одышкой, малопродуктивным кашлем и дыхательной недостаточностью (ДН) [2]. В рентгенологической диагностике данной патологии в основном используется компьютерная томография (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки (ОГК). Типичными КТ-признаками ИЗЛ являются диффузные и очаговые уплотнения по типу «матового стекла», ретикулярные изменения, кисты и развитие фиброза с формированием картины «сотового легкого» [3, 4].

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является первично фиброзирующим вариантом ИЗЛ и характеризуется прогрессирующим течением с развитием интерстициального легочного фиброза без предшествующего выраженного воспаления. Среди других подгрупп ИЗЛ выделяется форма, отличающаяся неблагоприятным прогнозом вследствие плохого ответа на иммуносупрессивную терапию и развитием фиброзных изменений на месте предшествующего воспаления, — прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ). Существуют следующие факторы риска развития ПЛФ: мужской пол, старший возраст, исходно низкие значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (DL_{CO}) при установлении диагноза, а также гистологический и рентгенологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [5, 6]. В настоящее время в терапии пациентов с ПЛФ в целях торможения прогрессирования легочного поражения применяется антифибротическая терапия нинтеданибом, препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназ, ранее одобренным для использования при ИЛФ [7].

Течение всех типов ИЗЛ, чаще фиброзирующих форм, может осложняться обострениями, характеризующимися быстрым нарастанием ДН и развитием острого респираторного дистресс-синдрома, требующего инвазивной вентиляционной поддержки. Несмотря на возможности современной комплексной терапии, смертность при обострениях ИЗЛ по-прежнему остается высокой и колеблется, по данным ряда исследований, от 35 до 70 % [8]. Среди типичных причин развития обострений ИЗЛ — инфекции дыхательных путей, в т. ч. вирусные [9].

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) зафиксировано начало эпидемии *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19), вызванной новым коронавирусом (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2)). Наиболее тяжелым клиническим проявлением заболевания является развитие двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии с быстрым нарастанием ДН, зачастую требующей механической респираторной поддержки [10].

Главными факторами риска при COVID-19 являются пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие патологии — ожирение, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания [11]. Наличие хронических заболеваний легких, в частности ИЗЛ, также является одним из предикторов тяжелого течения коронавирусной инфекции по ряду причин. Во-первых,

важную роль играют исходная ДН, системное воспаление, а также длительная иммуносупрессивная терапия. Кроме того, наличие ИЗЛ может затруднять раннюю диагностику коронавирусной пневмонии вследствие схожести КТ-паттернов легочного поражения [12].

Целью настоящего исследования явилось представление случая новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 у пациентки, страдающей интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками (ИПАП) с развитием ПЛФ.

Клиническое наблюдение

Пациентка М. 66 лет, офисный работник, контакта с профессиональными вредностями не имела. Впервые поступила в клинику в феврале 2017 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, одышку при небольшой физической нагрузке (ходьба в среднем темпе по ровной поверхности), общую слабость. Впервые одышка появилась и стала нарастать в 2012 г., достигнув максимума к моменту госпитализации. При проведенном накануне кардиологическом обследовании значимая патология не выявлена; при КТ ОГК обнаружены патологические изменения, соответствующие неспецифической интерстициальной пневмонии: уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»; ретикулярные изменения преимущественно в периферических отделах легких с сохранением субплевральных зон в сочетании с тракционными бронхоэктазами и уменьшением объема нижних долей легких. При исследовании функции внешнего дыхания выявлены рестриктивные нарушения: ФЖЕЛ — 45 %, индекс Тиффно — 96,1 %. В клинике у пациентки определялось повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ) до 1 : 640 при отсутствии признаков системного воспаления, снижение легочного объема (ФЖЕЛ — 54 %) и DL_{CO} (44 %). Не получены данные, позволяющие сделать вывод о наличии системного заболевания соединительной ткани. Ввиду тяжести легочного поражения начата иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в дозировке 16 мг в сутки и азатиоприном 150 мг в сутки.

В результате проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения кашля и одышки. В течение последующих 2 лет пациентка получала иммуносупрессивную терапию цитостатическими препаратами (азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфамид) в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов (ГКС). Клинически состояние оставалось стабильным, однако отмечалось незначительное нарастание рестриктивных вентиляционных нарушений.

При контрольном клиническом обследовании в марте 2019 г. выявлено повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 838 МЕ / мл, повышение среднего давления в легочной артерии до 60 мм рт. ст. при отсутствии снижения систолической функции правого желудочка. По результатам КТ ОГК отмечалось умеренное нарастание интерстициальных изменений в легких по сравнению с 2017 г. (рис. 1); кроме того, обнаружено расширение пищевода. Для исключения системного заболевания соединительной ткани, в первую очередь склеродермии, повторно проводилось иммунологическое обследование (АНФ, определение антител к экстрагируемому ядерному антигену). Проведена капилляроскопия, выявившая изменения сосудов ногтевого ложа в рамках синдрома Рейно. При серологическом обследовании обнаружены антитела к Ку-антигену (антитела, ассоциированные с полимиозитом и системной склеродермией) в высоком титре при сохраняющемся повышении АНФ.

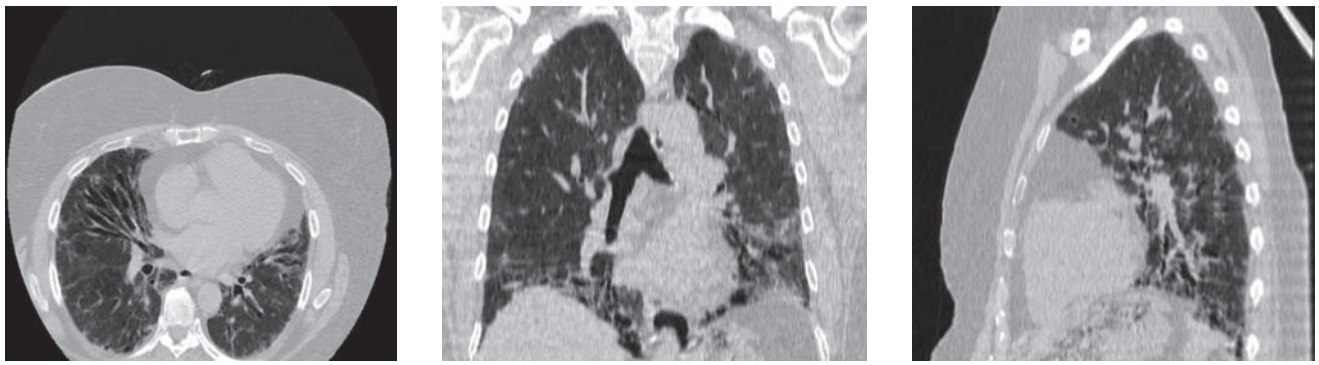


Рис. 1. Визуализация признаков неспецифической интерстициальной пневмонии посредством компьютерной томографии: двусторонние ретикулярные изменения, преимущественно в нижних и периферических отделах легких в сочетании с зонами уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», развитием тракционных бронхоэктазов

Figure 1. Computed tomography visualization of the features of nonspecific interstitial pneumonia: bilateral reticular changes, predominantly in the lower and peripheral lung areas along with ground glass opacities and traction bronchiectasis

Не выявлялись ассоциированные с полимиозитом антитела к Mi-2, Pm-Scl 100, Pm-Scl 75, а также антисинтеазные антитела Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ и Ro-52. Несмотря на отдельные характерные клинические проявления системной склеродермии (дисфункция пищевода, подтвержденная рентгеноскопией, данные капилляроскопии, наличие Ку-антигена и повышение титра АНФ), было недостаточно диагностических критериев для констатации данного заболевания. Таким образом, диагноз сформулирован как ИПАП с развитием ПЛФ. Продолжена иммуносупрессивная терапия азатиоприном; после публикации результатов международного исследования нинтеданиба у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ (INBUILD) и регистрации этого препарата в России также планировалось начало антифибротической терапии.

Резкое ухудшение состояния пациентки наступило 23.04.20: появилась лихорадка, значительно усилилась одышка. Сразу же начата антибактериальная терапия левофлоксацином. Через 10 дней, 03.05.20, больная госпитализирована с диагнозом COVID-19, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материал для исследования забирался из рото- и носоглотки. У пациентки регистрировались температура 38,6 °C, сатурация крови кислородом (SpO₂) на воздухе — < 70 %. На основании КТ ОГК диагностирована двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, оцененная как КТ-3 (рис. 2). Несмотря на проводимую кислородотерапию через лицевую маску со скоростью потока 15 л / мин, сохранялась десатурация

до 91 %, поэтому пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения неинвазивной вентиляции легких. Лабораторно отмечалось значительное повышение воспалительных маркеров (уровень С-реактивного белка (СРБ) — 253 мг / л), маркеров легочного повреждения (ЛДГ — 1 445 МЕ / мл). В целях купирования воспаления пациентке однократно введен тоцилизумаб (4 мг на 1 кг массы тела) в сочетании с парентеральными ГКС, что имело положительный эффект: быстро нормализовалась температура тела, уменьшилась выраженность одышки, снизился уровень воспалительных маркеров в динамике (СРБ — 0,89 мг / л от 11.05.20). 26.05.20 пациентка переведена на оксигенотерапию через лицевую маску со скоростью потока до 12 л / мин; SpO₂ достигала 95 %.

После постепенной отмены терапии ГКС отмечалась умеренная отрицательная динамика в виде повышения температуры тела до субфебрильных значений, усиления малопродуктивного кашля, повышения уровня СРБ до 22 мг / л. Ввиду высокого риска вторичной бактериальной инфекции у пациентки, получающей иммуносупрессивную терапию, начата системная антибиотикотерапия с последовательной сменой лекарственных препаратов, однако значимый регресс вышеуказанных клинико-лабораторных проявлений не отмечался. Патогенная бактериальная и грибковая флора не выявлялась и при бактериологическом анализе крови, мокроты и мочи. Таким образом, состояние пациентки расценивалось как проявление активности интерстициального заболевания легких, в связи с чем возобновлен прием пред-



Рис. 2. Выраженное нарастание двусторонних интерстициальных изменений в легких в виде уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и появления новых зон консолидации у пациентки с интерстициальным заболеванием легких при развитии COVID-19

Figure 2. Significant increase in bilateral interstitial changes in the form of ground glass opacities and appearance of new consolidation zones in female patient with Interstitial lung disease and COVID-19

низолона в дозировке 15 мг в сутки. На фоне применения данного препарата наблюдалась положительная динамика: уменьшение одышки и интенсивности кашля, снижение уровня системных маркеров воспаления. Больная была выписана из стационара 20.06.20 и продолжила кислородотерапию до 10 л / мин в домашних условиях.

Через 8 мес. после выписки у пациентки отмечалась дальнейшая умеренная положительная динамика общего состояния, а именно: снизилась потребность в дополнительной кислородной поддержке, повысилась толерантность к физическим нагрузкам. При контрольной КТ ОГК выявлено уменьшение размера зон консолидации и уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Доза преднизолона постепенно снижена до 10 мг в сутки под контролем сывороточных маркеров воспаления, уровень которых сохранялся стойко нормальным.

Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении представлено развитие тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентки с исходным диффузным ИЗЛ. Следует отметить, что рентгенологическая картина при ИЗЛ и коронавирусной инфекции характеризуется рядом общих признаков, что может затруднять дифференциальный диагноз. КТ-признаки COVID-19 включают в себя множественные, чаще двусторонние, периферические зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», иногда до плотности консолидации, с симптомом воздушной бронхограммы. Развитие COVID-19 у пациентов с длительно текущими ИЗЛ может быть клинически и рентгенологически неотличимо от обострения основного заболевания. В данной ситуации решающими факторами диагностики являются ПЦР и серологическая диагностика SARS-CoV-2 в сочетании с другими характерными лабораторными признаками НКИ [8].

Клинические респираторные проявления COVID-19 многообразны и варьируются от бессимптомного течения (до 45 % зараженных) до тяжелой пневмонии (~ 20 % госпитализированных), требующей механической вентиляции легких и ассоциированной с высокой смертностью [13]. У большинства пациентов с ИЗЛ параметры легочной вентиляции исходно снижены, что утяжеляет течение НКИ. В метаанализе (1 576 госпитализированных пациентов с НКИ, из них 1,5 % с хроническими легочными заболеваниями) показано, что у больных с тяжелым течением COVID-19 респираторная патология встречалась в 2,46 раза чаще [14].

В исследовании госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 сравнивалась смертность среди 46 пациентов с ИЗЛ и 92 лиц из контрольной группы, не имевших предшествующей легочной патологии, но сопоставимых с группой ИЗЛ по возрасту, полу, расе, статусу курения, сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям и объему получаемой противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Выяснилось, что пациенты с ИЗЛ поступали на госпитализацию чаще, чем представители контрольной группы (74 и 58 % соответственно), в т. ч. в отделение реанимации и интенсивной терапии

(47 и 23 % соответственно). Кроме того, по сравнению с контролем, у больных ИЗЛ риск смерти был в 4 раза выше. Умершие пациенты были достоверно старше, у них регистрировались более низкие исходные значения DL_{CO} , чем в контрольной группе, а также чаще выявлялся паттерн ОИП по данным КТ ОГК [15].

В международном многоцентровом исследовании участвовали только госпитализированные пациенты с различными вариантами ИЗЛ и COVID-19. Группу контроля методом псевдорандомизации составили больные НКИ без ИЗЛ из британского регистра, сопоставимые по полу, возрасту, наличию СД, хронических заболеваний сердца, онкопатологии, артериальной гипертензии и хронической болезни почек. Диагноз COVID-19 устанавливался на основании ПЦР и/или характерных клинико-рентгенологических признаков. Результаты исследования показали, что внутрибольничная смертность пациентов с ИЗЛ достоверно выше по сравнению с контрольной группой (49 и 35 % соответственно). Кроме того, риск смерти выше у пациентов мужского пола и старшего возраста. Наличие у больных ожирения, ИЛФ и ФЖЕЛ < 80 % также ассоциировалось с более высокой вероятностью летального исхода [16].

Значительная часть пациентов с ИЗЛ получают терапию ГКС и / или другими иммуносупрессивными препаратами. Такое лечение повышает угрозу вторичных инфекционных осложнений. Риск развития последних также зависит от возраста, степени выраженности вентиляционных нарушений и сопутствующей патологии. Важным фактором является и то, что различные группы иммуносупрессантов в неравной степени способны лимитировать иммунный ответ [17]. Так, в крупном немецком когортном исследовании пациентов с ревматоидным артритом и НКИ у 29 % больных COVID-19 потребовалось стационарное лечение. Также с более частой потребностью в стационарном лечении COVID-19 ассоциированы старший возраст, выраженность основного заболевания по индексу активности для 28 суставов (*Disease Activity Score 28* – DAS-28), наличие сердечно-сосудистых заболеваний и исходной легочной патологии (ИЗЛ и / или хронической обструктивной болезни легких), базисная терапия ГКС в дозе ≥ 5 мг в сутки [18].

В международном клиническом исследовании изучалось влияние на исход COVID-19 иммуносупрессивной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. По его результатам, достоверными факторами риска тяжелого течения НКИ, помимо сопутствующей патологии и возраста, являлись прием системных ГКС и сульфасалазина. Интересно, что лечение антагонистами фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) не было независимым фактором неблагоприятного прогноза COVID-19 в этой группе больных [19].

Исследование ревматологического регистра пациентов с различными системными аутоиммунными заболеваниями, перенесших COVID-19, показало, что доза преднизолона > 10 мг в сутки ассоциирована с повышенным риском госпитализации, тогда

как терапия антагонистами ФНО- α демонстрирует противоположный эффект [20].

В целом, несмотря на относительно малый размер выборки в вышеприведенных исследованиях и небольшую статистическую мощность, все они указывают на более тяжелое течение и риск неблагоприятного исхода НКИ у пациентов с ИЗЛ. Для более точной оценки прогноза и, что важнее, определения оптимальной тактики ведения данной группы больных требуется проведение многоцентровых международных исследований, в т. ч. посвященных профилактике обострения основной аутоиммунной патологии, вызванной COVID-19.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует сочетание COVID-19 и неспецифической ИПАП с развитием ПЛФ. Наличие ИЗЛ является дополнительным фактором риска тяжелого течения НКИ по ряду причин, в т. ч. из-за проблем ранней диагностики заболевания и его осложнений, а также исходной иммуносупрессивной терапии, что должно учитываться при амбулаторном и стационарном лечении данной группы больных. Кроме того, демонстрируется важность оценки динамического состояния пациентов во время реконвалесценции. Как и многие другие респираторные инфекции, COVID-19 может служить пусковым фактором обострения ИЗЛ, что требует возобновления базисной иммуносупрессивной терапии на максимально раннем сроке при условии исключения вторичных, в т. ч. нозокомиальных, инфекций.

Литература

- Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
- Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/nejmra2005230.
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Пульмонология.* 2019; 29 (5): 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611.
- Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (2): 120–127. DOI: 10.4104/perj.2010.00079.
- Авдеев С.В. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология.* 2015; 25 (5): 600–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612.
- George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2019; 29 (5): 525–554. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552.
- Kondoh Y., Kataoka K., Ando M. et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. *Respir. Investig.* 2021; 59 (5): 675–678. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.06.007.
- Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med. (Lausanne).* 2017; 4: 176. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
- Chams N., Chams S., Badran R. et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front. Public Health.* 2020; 8: 383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383.
- Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy.* 2021; 76 (2): 428–455. DOI: 10.1111/all.14657.

- Podolanczuk A.J., Richeldi L. COVID-19 and interstitial lung disease: keep them separate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1614–1616. DOI: 10.1164/rccm.202010-3918ED.
- Gallay L., Uzunhan Y., Borie R. et al. Risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (2): 245–249. DOI: 10.1164/rccm.202007-2638LE.
- Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Esposito A.J., Menon A.A., Ghosh A.J. et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1710–1713. DOI: 10.1164/rccm.202006-2441LE.
- Drake T.M., Docherty A.B., Harrison E.M. et al. ISARIC4C investigators. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease: an international multicenter study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1656–1665. DOI: 10.1164/rccm.202007-2794OC.
- Listing J., Gerhold K., Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology.* 2013; 52 (1): 53–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kes305.
- Hasseli R., Mueller-Ladner U., Hoyer B.F. et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open.* 2021; 7 (1): e001464. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001464.
- Brenner E.J., Ungaro R.C., Gearry R.B. et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology.* 2020; 159 (2): 481–491.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
- Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (7): 859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.

Поступила: 04.09.21

Принята к печати: 21.06.22

References

- Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
- Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/nejmra2005230.
- Trofimenko I.N., Chernyak B.A. [Lung lesions in connective tissue diseases]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (5): 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611 (in Russian).
- Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (2): 120–127. DOI: 10.4104/perj.2010.00079.
- Avdeev S.N. [Idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (5): 600–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612 (in Russian).
- George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
- Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Nagatkina O.V. [Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (5): 525–554. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552 (in Russian).
- Kondoh Y., Kataoka K., Ando M. et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. *Respir. Investig.* 2021; 59 (5): 675–678. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.06.007.
- Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med. (Lausanne).* 2017; 4: 176. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
- Chams N., Chams S., Badran R. et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front. Public Health.* 2020; 8: 383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383.

11. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*. 2021; 76 (2): 428–455. DOI: 10.1111/all.14657.
12. Podolanczuk A.J., Richeldi L. COVID-19 and interstitial lung disease: keep them separate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1614–1616. DOI: 10.1164/rccm.202010-3918ED.
13. Gally L., Uzunhan Y., Borie R. et al. Risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (2): 245–249. DOI: 10.1164/rccm.202007-2638LE.
14. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
15. Esposito A.J., Menon A.A., Ghosh A.J. et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1710–1713. DOI: 10.1164/rccm.202006-2441LE.
16. Drake T.M., Docherty A.B., Harrison E.M. et al. ISARIC4C investigators. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease: an international multicenter study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1656–1665. DOI: 10.1164/rccm.202007-2794OC.
17. Listing J., Gerhold K., Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2013; 52 (1): 53–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kes305.
18. Hasseli R., Mueller-Ladner U., Hoyer B.F. et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021; 7 (1): e001464. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001464.
19. Brenner E.J., Ungaro R.C., Gearry R.B. et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*. 2020; 159 (2): 481–491.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
20. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (7): 859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.

Received: September 04, 2021

Accepted for publication: June 21, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Акулина Лариса Анатольевна — ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, врач-пульмонолог Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-66; e-mail: akullar.ru@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4307-8882>)

Larisa A. Akullina, Assistant Lecturer, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, pulmonologist, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-66; e-mail: akullar.ru@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4307-8882>)

Бровко Михаил Юрьевич — к. м. н., врач-пульмонолог, заместитель главного врача по медицинской части Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-66; e-mail: michael.brovko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>)

Mikhail Yu. Brovko, Candidate of Medicine, pulmonologist, Deputy Chief Physician for Medicine, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-66; e-mail: michael.brovko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>)

Щепалина Анастасия Александровна — аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-66; e-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1826-0519>)

Anastasia A. Shchepalina, Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-66; e-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1826-0519>)

Шоломова Виктория Игоревна — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы №3 Федерального государственного автономного образо-

вательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-66; e-mail: vsholomova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7968>)

Viktoriya I. Sholomova, Head of Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-66; e-mail: vsholomova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7968>)

Китбалин Арам Александрович — аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; e-mail: aramkitb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0546-988X>)
Aram A. Kitbalyan, Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; e-mail: aramkitb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0546-988X>)

Моисеев Алексей Сергеевич — врач-пульмонолог отделения пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-62-66; e-mail: moiseev7alexey@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5296-7622>)

Alexey S. Moiseev, pulmonologist, Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-62-66; e-mail: moiseev7alexey@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5296-7622>)

Потапов Павел Петрович — врач-пульмонолог Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы №3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-62-66; e-mail: potapovpw@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4366-2832>)

Pavel P. Potapov, pulmonologist, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-62-66; e-mail: potapovpw@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4366-2832>)

Моисеев Сергей Валентинович — д. м. н., профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, директор Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы №3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-25-44; e-mail: avt420034@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>)

Sergey V. Moiseev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, Director of E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-25-44; e-mail: avt420034@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>)

Участие авторов

Акулина Л.А. — идея статьи, разработка ее концепции

Моисеев С.В. — разработка концепции статьи

Щепалина А.А. — поиск данных научной литературы и написание текста

Шоломова В.И. — поиск иллюстраций и работа с ними, редактирование текста

Бровко М.Ю., Китбальян А.А., Моисеев А.С., Потопов П.П. — редактирование текста статьи

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

Akulina L.A. created the concept and developed it.

Moiseev S.V. developed the concept.

Schepalina A.A. performed the literature search and wrote the text.

Sholomova V.I. found and processed illustrations for the article, edited the text.

Brovko M.Yu., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P. edited the text.

All authors made a significant contribution to the search, analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and took responsibility for the integrity of all parts of the article.

Задача № 1

Challenge No.1

Пациентка 41 года госпитализирована в пульмонологическое отделение с жалобами на кашель со слизисто-гнойной мокротой и одышку при физической нагрузке. Данные симптомы наблюдаются в течение 3 лет.

Пациентка выкуривает по 20 сигарет в сутки, стаж курения — 20 лет; контакта с профессиональных вредностями не имела; заболевания легких в наследственном анамнезе отсутствуют.

В декабре 2020 г. в течение нескольких дней у пациентки держалась субфебрильная температура. Методом полимеразной цепной реакции определено наличие *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2). Выполнена компьютерная томография (КТ) грудной клетки, объем поражения легочной ткани расценен как КТ-3 (50–75 %) (рис. 1). Пациентка отказалась от госпитализации, поскольку клинически значимого ухудшения самочувствия не наблюдалось, а одышка не усиливалась. Проводилось амбулаторное лечение с положительным эффектом.

В феврале 2021 г. на фоне удовлетворительного состояния при возврате выраженности одышки к привычному «доковидному» уровню выполнена повторная КТ грудной клетки. Зарегистрировано отсутствие какой-либо положительной динамики (рис. 2).

В середине августа 2021 г. отмечались нарастание кашля и усиление одышки, а также субфебрильная температура.

В октябре 2021 г. пациентка направлена на плановую госпитализацию. Состояние оценено как среднетяжелое. Температура тела — 37,4 °С. Индекс массы тела — 41 кг / м². Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Дыхание жесткое, крепитация в базальных отделах с двух сторон. Сатурация крови кислородом — 88–89 % на воздухе. Частота сердечных сокращений — 100 в минуту. Ритм правильный. Артериальное давление — 130 / 80 мм рт. ст. Выполнена КТ грудной клетки (рис. 3).

Выполнена видеобронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). Изображение жидкости БАЛ представлено на рис. 4.

При микробиологическом исследовании жидкости БАЛ выявлена *Nocardia abscessus* 10² КОЕ / мл.

Предполагаемый диагноз:

- 1) идиопатический легочный фиброз;
- 2) постковидная интерстициальная болезнь легких;
- 3) альвеолярный протеиноз, осложненный нокардиозом;
- 4) нокардиоз;
- 5) нокардиоз, осложненный альвеолярным протеинозом.

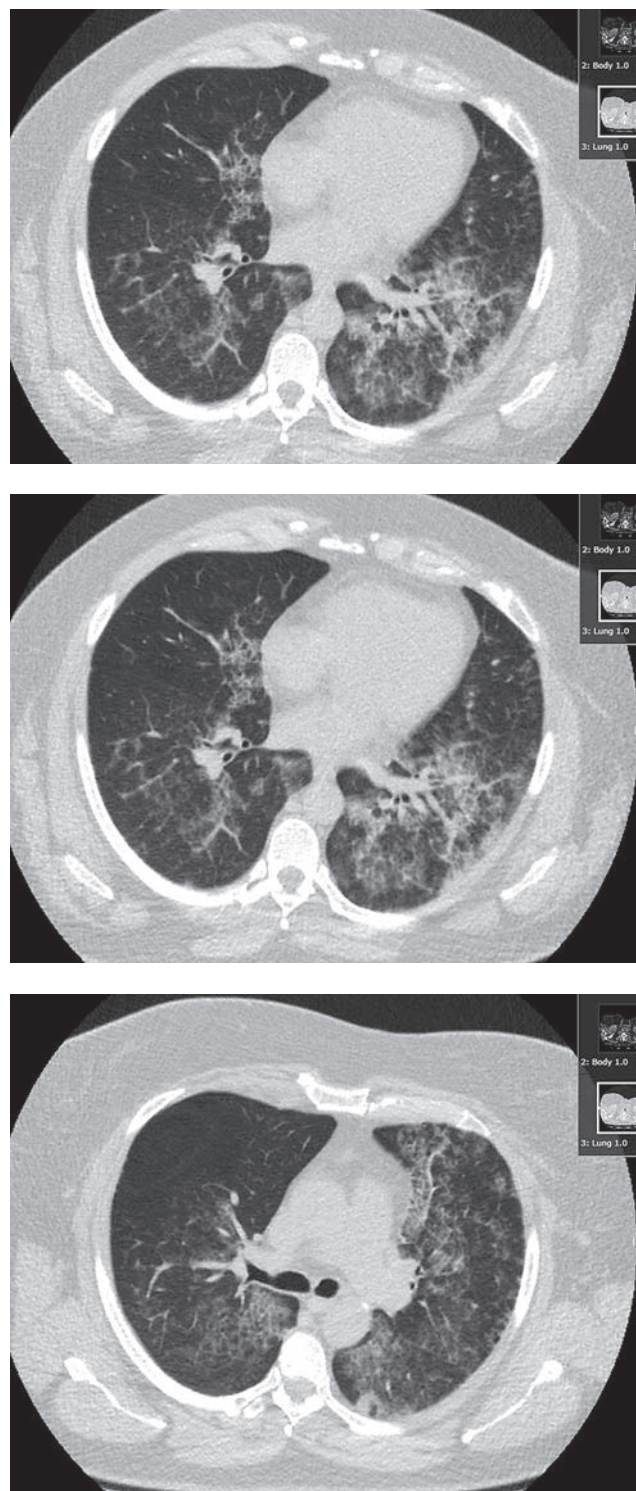


Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки, выполненная в декабре 2020 г.

Figure 1. Chest computed tomography scan taken in December 2020

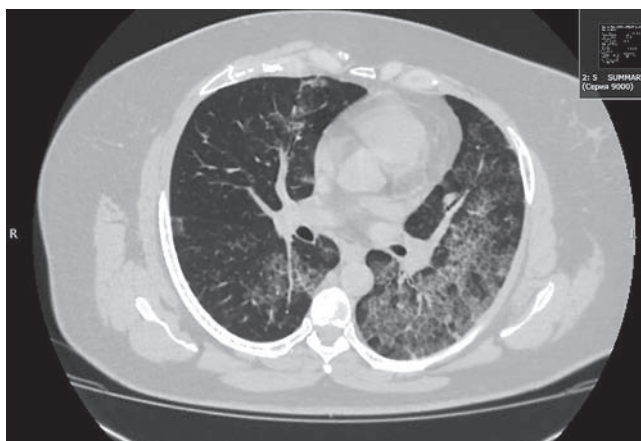
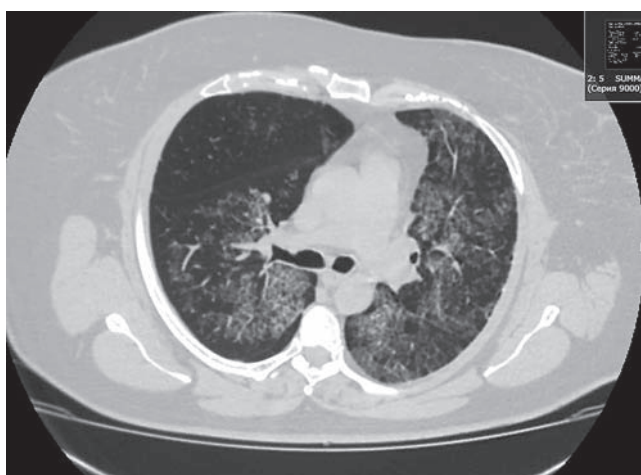


Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки, выполненная в феврале 2020 г.

Figure 2. Chest computed tomography scan taken in February 2020

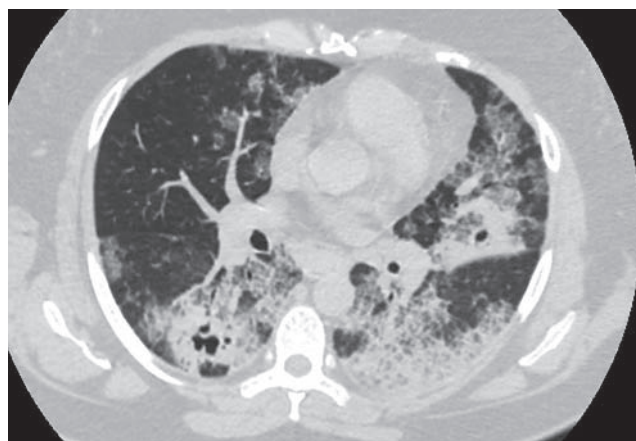
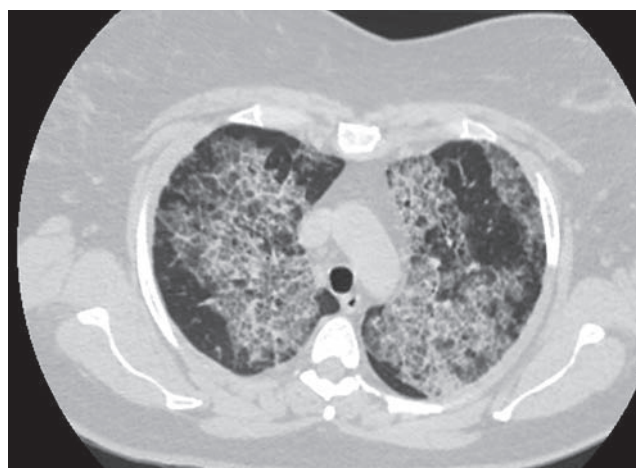


Рис. 3. Компьютерная томография грудной клетки, выполненная в октябре 2021 г.

Figure 3. Chest computed tomography scan taken in October 2021



Рис. 4. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа

Figure 4. Bronchoalveolar lavage fluid

Предложите диагноз, исходя из описанного наблюдения.
 Ответ на клиническую задачу № 1 см. на с. 782.

Роман Сергеевич Козлов. К 50-летию со дня рождения

Roman S. Kozlov. To the 50th birthday



29 октября 2022 г. Роман Сергеевич Козлов — д. м. н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России — отмечает свое 50-летие.

В сфере научных интересов Р.С.Козлова — молекулярно-генетические особенности устойчивости антимикробных препаратов и различные аспекты их применения в РФ, оптимизация выбора антибиотиков, повышение качества их использования в клинической практике, а также совершенствование подходов к диагностике, лечению и профилактике различных инфекций. Работы Р.С.Козлова в области медицинской микробиологии широко известны и признаны в России и за рубежом. В 2005 г. он получил первую премию Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням, а в 2012 г. — премию Международного союза за разумное применение антибиотиков (APUA).

Р.С.Козлов — автор 3 монографий, 15 руководств, 12 пособий, в т. ч. для врачей, 3 справочников, 3 методических указаний, 3 национальных стандартов Российской Федерации, 19 практических рекомендаций, 3 рационализаторских предложений. Имеет 3 авторских свидетельства на изобретение, 3 патента.

Под научным руководством Р.С.Козлова подготовлено 19 кандидатских и 3 докторские диссертации. Он является ответственным секретарем журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», входит в состав редколлегии и редакционных советов 13 рецензируемых изданий. Р.С.Козлов является председателем Российского отделения APUA, состоит в редакционной коллегии Федерального руководства по использованию лекарственных средств. Он является временным советником ВОЗ по антимикробной резистентности, представителем от РФ в международной программе «Северное партнерство», членом Экспертного совета по здравоохранению при комитете Совета Федерации по социальной политике. Р.С.Козлов возглавляет Научно-методический центр Росздрава по мониторингу антибиотикорезистентности и осуществляет научное руководство Центром по клиническим исследованиям диагностических и лекарственных средств СГМУ.

С 2006 г. Р.С.Козлов возглавляет Межрегиональную ассоциацию по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Под его председательством проводятся ежегодные международные конгрессы этой организации, собирающие более 3 000 российских и зарубежных специалистов. Совместно с МАКМАХ и профильной комиссией Р.С.Козловым подготовлены и утверждены профессиональные стандарты в области медицинской микробиологии, ФГОС для обучения в ординатуре, банк оценочных средств, а также программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации. Возглавляемый им СГМУ в 2020 г. получил статус федеральной инновационной площадки, а в 2021 г. вошел в федеральную программу стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Важно отметить вклад Романа Сергеевича в борьбу с COVID-19: анализ тест-систем, по результатам которого предложен наиболее эффективный алгоритм диагностики; организацию волонтерских штабов при СГМУ; разработку 6 дистанционных программ повышения квалификации по различным аспектам коронавирусной инфекции (утверждены Минздравом России). Р.С.Козловым написаны разделы по антибиотикотерапии федеральных временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19».

Коллеги, ученики, члены редакционной коллегии и редакция журнала «Пульмонология» от души поздравляют Р.С.Козлова с юбилеем и желают дальнейшей активной и плодотворной работы в области медицины и медицинского образования.

Андрей Станиславович Белевский. К 65-летию со дня рождения

Andrey S. Belevskiy. To the 65th birthday



20 октября 2022 г. исполняется 65 лет Андрею Станиславовичу Белевскому, д. м. н., профессору, заведующему кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

По окончании ординатуры Андрей Станиславович поступил в аспирантуру и в 1985 г. защитил кандидатскую диссертацию «Применение аутологичных макрофагов для лечения хронических неспецифических заболеваний легких». В том же году он стал главным пульмонологом Москвы. С этого момента вся его научно-практическая деятельность связана со становлением и развитием пульмонологической службы столицы. На всех этапах жизни на формирование А.С.Белевского как клинициста и ученого огромное влияние оказывал его учитель, академик РАН А.Г.Чучалин, по инициативе которого в 1988 г. при кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета был создан сначала курс, а в 1999 г. — кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ. С первых дней создания курса пульмонологии А.С.Белевский становится сначала ассистентом, потом доцентом. После защиты докторской диссертации «Образовательные программы для больных бронхиальной астмой» в 2000 г. он получил звание профессора, а в 2014 г. возглавил кафедру.

Неинвазивная диагностика болезней респираторного тракта, внедрение новых методов диагностики болезней органов дыхания, изучение биомаркеров и факторов риска возникновения бронхолегочных заболеваний, образовательные и реабилитационные программы в пульмонологии — таков далеко не полный перечень направлений кафедральной работы. Ежегодно здесь проходят обучение более 300 врачей-пульмонологов и около 150 врачей-терапевтов из разных городов России, в т. ч. на выездных циклах.

А.С.Белевский — автор более 420 научных работ, среди которых 5 монографий, национальные руководства для врачей, учебно-методическое пособие, разделы федеральных клинических рекомендаций. Под его руководством защищены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций.

С момента создания Российского респираторного общества А.С.Белевский возглавляет его московское отделение. В 2004–2007 гг. он представлял РФ в Европейском респираторном обществе, неоднократно участвовал в работе советов экспертов у нас в стране и за рубежом. В настоящее время А.С.Белевский — президент Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины и главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы.

А.С.Белевский является главным редактором журналов «Практическая пульмонология» и «Астма и аллергия», членом редколлегий журналов «Лечебное дело», «Туберкулез и социально значимые заболевания». Он тесно сотрудничает с периодическими изданиями «Пульмонология», «Клиническая медицина», «Терапевтический архив», «Consilium Medicum» и др.

А.С.Белевский удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации», получил награду национальной премии «Призвание». Он зарекомендовал себя как высококвалифицированный преподаватель, профессиональный врач, творчески работающий исследователь и блестящий организатор учебно-педагогического и лечебного процесса.

Андрей Станиславович — многогранный и всесторонне образованный человек. Он превосходно владеет русским языком, и, тонко чувствуя его богатство и красоту, пишет и издает прекрасные стихи.

Члены редакционной коллегии журнала «Пульмонология» присоединяются к сердечным поздравлениям сотрудников кафедры пульмонологии и госпитальной терапии педиатрического факультета, а также всего коллектива ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» и желают А.С.Белевскому доброго здоровья и дальнейших свершений и научных достижений.

Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22

Г.Л.Игнатова¹ ✉, А.Ю.Петухова², Л.Н.Новикова³, В.П.Середа^{4,5}, Н.В.Теплова⁶, О.А.Мубаракшина⁷

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург»: 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 34

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

⁴ 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

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр»: 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., 1 / 6, лит. «А»

⁶ 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

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Петухова А.Ю., Новикова Л.Н., Середа В.П., Теплова Н.В., Мубаракшина О.А. Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 774–781. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781

Lung lesions in post-COVID syndrome: Conclusion of the Council of Experts dated April 26, 2022

Galina L. Ignatova¹ ✉, Anna Yu. Petukhova², Lyubov N. Novikova³, Vitaly P. Sereda^{4,5}, Natalia V. Teplova⁶, Olga A. Mubarakshina⁷

¹ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² State Budgetary Health Institution of the Sverdlovsk Region “Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg”: ul. Serafim Deryabinoy 34, Ekaterinburg, 620102, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

⁴ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defence of the Russian Federation: ul. Akademika Lebedeva, Saint-Petersburg, 6194044, Russia

⁵ Limited Liability Company “My Medical Center”: Cheboksarskiy per. 1/6 lit. “A”, Saint-Petersburg, 191186, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁷ Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

For citation: Ignatova G.L., Petukhova A.Yu., Novikova L.N., Sereda V.P., Teplova N.V., Mubarakshina O.A. Lung lesions in post-COVID syndrome: Conclusion of the Council of Experts dated April 26, 2022. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 774–781 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781

26.04.22 в Москве при поддержке российского разработчика и производителя оригинальных лекарственных препаратов — биофармацевтической компании «Петровакс Фарм» состоялся Совет Экспертов «Поражения легких при постковидном синдроме», в котором приняли участие российские специалисты экспертного уровня — пульмонологи, аллергологи, реабилитологи, иммунологи из разных регионов

Российской Федерации. Целью этого масштабного мероприятия, прошедшего под председательством д. м. н., профессора, академика РАН, заведующего кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации, председателя правления Российского респираторного общества *А.Г.Чучалина*, явилось обсуждение значимости отдаленных последствий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ), и возможностей их предотвращения.

Яркие аргументированные выступления ведущих специалистов в этой области — профессоров *Г.Л.Игнатовой*, *В.П.Середы*, *Н.В.Тепловой*, к. м. н. *Л.Н.Новиковой* и *А.Ю.Петуховой* и др. были сосредоточены вокруг проблемы одного из самых распространенных и длительных последствий перенесенного COVID-19 — постковидного синдрома. Несмотря на то, что НКВИ является мультисистемным воспалительным заболеванием, основным «органом-мишенью» у большинства пациентов, перенесших COVID-19, является легочная ткань. Постковидный период сопровождается рядом изменений в легких, которые диагностируются примерно у 50 % больных и характеризуются ремоделированием легочной ткани с участием сосудов малого круга кровообращения, при этом нарушается процесс восстановления. В соединительной ткани откладывается коллаген, что приводит к формированию фиброзных изменений. Основным проявлением этих изменений легочной ткани является одышка, интенсивность которой возрастает при физической нагрузке.

Обсуждалась также необходимость постковидной реабилитации у большинства пациентов. Отмечено, что нарушения функции легких при COVID-19 могут быть вызваны избыточным образованием в них гиалуроновой кислоты. При этом наиболее эффективным и безопасным средством признан препарат пролонгированного действия с протеолитической (гиалуронидазной) активностью — лиофилизата бовгиалуронидазы азоксимера Лонгидаза®, обладающий иммуномодулирующим, хелатирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием. С целью подтверждения эффективности препарата в июле 2020 г. — апреле 2021 г. на базе 13 российских медицинских центров, расположенных в 9 городах, проведено многоцентровое открытое проспективное исследование DISSOLVE. В рамках программы реабилитации пациенты ($n = 160$), принимавшие участие в исследовании, были рандомизированы на 2 группы (получавшие и не получавшие бовгиалуронидазы азоксимера соответственно). По результатам исследования установлено, что при включении препарата в программу реабилитации после перенесенного COVID-19 восстанавливалась функция легких, повышалась толерантность к физической нагрузке и эффективность реабилитации, уменьшалась одышка, улучшались показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и насыщения крови кислородом (SpO_2). Выраженный эффект бовгиалуронидазы азоксимера показан при затяжном течении заболевания. По завершении курса терапии наблюдалось улучшение общего физического состояния: снижение выраженности одышки, повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Также отмечено, что основными причинами смерти больных

в постковидном периоде являются патологические изменения в легких, тромбозомболические осложнения, а также фибротические процессы в легочной ткани.

За выступлениями докладчиков последовало активное многостороннее обсуждение. Ни один из многочисленных вопросов аудитории не остался без ответа.

В соответствии с резолюцией Совета Экспертов принято решение рекомендовать назначение препарата Лонгидаза® пациентам с остаточными COVID-19-ассоциированными поражениями легких.

Так, *А.Г.Чучалин* представил вниманию Совета доклад «**Поражения легких при постковидном синдроме**». Выступление было посвящено анализу проведенных исследований и научных публикаций 2021–2022 гг. по теме симпозиума, в первую очередь касающихся легочного фиброза (ЛФ). В докладе освещались эпидемиология, патофизиология и клинические синдромы затяжного течения COVID-19, а также инновационные методы лечения.

Феномен «матового стекла» — облигатный признак у пациентов с COVID-19, обнаруживаемый посредством компьютерной томографии (КТ). Это гетерогенная картина, каждый признак которой (диффузное поражение легочной ткани, центрилобулярное поражение, нодулярное поражение, мозаичная аттенуация, феномен «булыжной мостовой», феномен *halo*) имеет прогностическое значение. До сих пор неясно, почему легочная ткань реагирует на вирусную интервенцию именно таким образом. На этот вопрос еще только предстоит ответить.

Примерно на 2-й неделе заболевания вследствие гипериммунной реакции формируются инфильтраты, впервые описанные еще *И.И.Мечниковым*. Их развитие — активная реакция макрофагов на определенные события в биологических системах, ставших чужеродными для организма. В зависимости от того, как реализуется данная гипериммунная реакция, возникают осложнения, в т. ч. потенциально жизнеугрожающие — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), некардиогенный отек легкого.

Затяжное течение COVID-19 — вопрос первостепенного значения, к которому в данный момент приковано внимание мирового медицинского сообщества. Крайне важны патофизиологические изменения, происходящие в постковидном периоде, когда уже завершился период вирусемии. Клинические синдромы затяжного течения COVID-19 очень разнообразны, их можно разделить на следующие группы:

- признаки изменения в тех или иных органах, приводящие к развитию их дисфункции (сердце, легкие, мозг, печень, почки и др.);
- признаки нарушения ментальной деятельности человека (нарушение настроения, депрессия, ухудшение сна);
- признаки нарушения когнитивных функций (например, ухудшение памяти).

Все это представляет собой определенный вызов для современного исследователя и требует разработки и внедрения инновационных методов лечения, первичной и вторичной профилактики, а также реабилитации.

У определенной части больных COVID-19 наблюдается крайне быстрое, зачастую фульминантное развитие ЛФ, механизмы которого до сих пор не полностью изучены. Картина изменений легочной ткани при этом сходна с той, что наблюдается при идиопатическом ЛФ. По данным, полученным в Великобритании в марте 2021 г., примерно 29 % пациентов повторно поступают в стационары после выписки. Доля умерших после выписки составляет 12 %. В США 27 % пожилых пациентов были повторно госпитализированы или умерли в течение 60 дней после выписки [1]. Среди причин высокой смертности лидируют ЛФ и тромбоэмболические осложнения.

После внедрения в организм через верхние дыхательные пути и стадии экспоненциального размножения вирусных частиц биологической мишенью для пандемических штаммов коронавируса (в отличие от сезонных) становится дистальный отдел дыхательных путей, альвеоциты 2-го типа. Так же, как и нейтрофилы полости носа, альвеоциты 2-го типа имеют высокую плотность рецепторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента)-2. Это критический момент заболевания. В момент контакта вирусных частиц с данными рецепторами у больного поднимается температура, а также возникает кашель — астмоподобный, сухой, непродуктивный, напоминающий тот, что развивается у 30 % пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. При этом страдает и нереспираторная функция легких, имеющая иммунологические аспекты, а также нарушается метаболическая активность. Кроме того, повреждается альвеолокапиллярная мембрана, страдает газообмен, кислород перестает поступать в капиллярное ложе, нарушается процесс диссоциации и развивается гипоксемия. Таким образом, стадия вирусемии характеризуется сильной лихорадкой, сухим кашлем, дыхательным дискомфортом. ЛФ на этой стадии еще отсутствует, он появляется приблизительно в конце 2-й — начале 3-й недели заболевания. Стратегия лечения должна быть направлена на профилактику ЛФ.

Маркером повреждения альвеолокапиллярной мембраны является выход гиалуроновой кислоты. Феномен «матового стекла» связан с депонированием гиалуроновой кислоты. Она представляет собой гель, который не только нарушает диффузию газов, но и делает легочную ткань чужеродной, вызывая реакцию макрофагов. Метаболизм гиалуроновой кислоты изменяется на разных этапах:

- выход гиалуроновой кислоты при повреждении альвеолокапиллярной мембраны;
- феномен «матового стекла»;
- гипериммунная реакция, развитие ОРДС;
- формирование гиалиновых мембран, смерть больного.

Науке не известно ни одного заболевания, при котором за короткий промежуток времени в легком накапливалось бы такое большое количество воды, как при COVID-19. Водно-электролитный обмен резко нарушается вследствие поражения альвеоцитов 2-го типа, которые играют важную роль в синтезе сурфактанта, а также вместе с альвеоцитами 1-го типа регулируют

водные каналы легочной ткани. Вода буквально наполняет легкое — развивается некардиогенный отек.

Гиалуроновая кислота играет свою роль и в развитии коагулопатий. Микротромбы *in situ* приводят к ишемии легочной ткани. Макрофаги устремляются к ишемизированным участкам, ставшим чужеродными для организма. На месте этих участков впоследствии образуются буллы. У больных, переносящих COVID-19, развивается острая буллезная болезнь легких.

В интерстициальной ткани накапливается большое количество гиалуроновой кислоты, которая стимулирует пролиферацию фибробластов, которые, в свою очередь, трансформируются в миофибробласты. В совокупности это приводит к феномену «жженой резины», когда объем легочной ткани начинает уменьшаться.

Одна из целей предотвращения ЛФ — вмешательство в метаболизм гиалуроновой кислоты. Дисбаланс между гиалуроновой кислотой и ферментом гиалуронидазой, имеющими различные генетические контроллеры, характерен для острых состояний и повреждений. Патогенетическая терапия с применением бовгиалуронидазы азоксимера направлена на выравнивание этой диспропорции, т. к. способствует энзиматической деградации гиалуроновой кислоты. Под действием гиалуронидазы уменьшается количество гиалуроновой кислоты, что изменяет целый ряд параметров. Так, например, резко возрастает количество лимфоцитов, т. к. высокий уровень гиалуроновой кислоты имеет прямое отношение к смерти клеток. Под воздействием бовгиалуронидазы азоксимера восстанавливается нормальная структура легочной ткани, регрессируют проявления ЛФ.

Важным патогенетическим звеном у пациентов с COVID-19 является гибель эндотелиоцитов. Вирусные частицы убивают эндотелиоциты, вызывая резкие морфологические изменения, в результате которых клетка превращается в перфорированную субстанцию, не имеющую своей архитектуры. Капилляры, вены — «колени», где эндотелиоциты синтезируют фактор Виллебранда, играющий ключевую роль в предотвращении тромбообразования. Утрата эндотелиоцитами способности продуцировать фактор Виллебранда приводит к образованию микротромбов. Гиалуроновая кислота играет вторичную роль, поддерживая коагулопатию.

Выделяются следующие **потенциальные патогенетические механизмы** постковидного ЛФ:

- вирусный пневмонит (укорочение теломер);
- эндотелиит и гиперкоагуляция;
- нарушение регуляции иммунной системы;
- провоспалительные медиаторы («цитокиновый шторм»);
- нейтрофильные внеклеточные ловушки — фиброз и тромбоз;
- тромбоэмболические осложнения;
- гипероксия и гипоксия;
- ОРДС;
- баротравма, индуцированная искусственной вентилиацией легких (ИВЛ);
- генетическая предрасположенность.

С прогрессированием постковидного ЛФ связаны следующие факторы:

- пожилой возраст;
- тяжелая одышка или высокая частота дыхательных движений;
- сопутствующая артериальная гипертензия;
- госпитализация в отделение интенсивной терапии.

Об угрозе постковидного ЛФ свидетельствуют следующие лабораторные данные:

- высокий уровень С-реактивного белка (СРБ);
- лимфопения;
- повышение уровня D-димера;
- низкий уровень интерферона G и моноцитарного хемотаксического белка-3 (ММР-3);
- укорочение теломер [2].

Гиалуроновая кислота — биологический маркер острого повреждения легких и развития ОРДС, затяжного течения COVID-19, развития постковидного синдрома.

Г.Л.Игнатова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа (Челябинск) поделилась полученными результатами в докладе «Вопросы реабилитации пациентов, перенесших COVID. Результаты исследования DISSOLVE».

DISSOLVE — национальное многоцентровое открытое проспективное когортное исследование эффективности и безопасности бовгиалуронидазы азоксимера в профилактике и лечении поствоспалительного ЛФ и интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) после COVID-19, осложненного легочными проявлениями. Данное исследование проводилось с июля 2020 г. по апрель 2021 г. на базе 13 клинических центров и охватило 160 взрослых пациентов.

Оценивалась эффективность назначения бовгиалуронидазы азоксимера не позднее 2 мес. после острой фазы НКВИ у пациентов с остаточными COVID-19-ассоциированными поражениями легких. У лиц, которые получали этот препарат, обладающий антифибротическим потенциалом, клинико-функциональные показатели восстанавливались достоверно раньше и быстрее по сравнению с группой контроля.

При сравнении показателей пациентов, которые получали бовгиалуронидазы азоксимер в дозировке 3 000 МЕ, и пациентов, за которыми проводилось исключительно динамическое наблюдение, были сделаны следующие выводы:

- Терапия с использованием данного препарата может помочь улучшить функцию легких. Более выраженный эффект был выявлен в подгруппе у более тяжелых пациентов. У них статистически значимо повышалась ФЖЕЛ как относительно исходного значения, так и по завершении периода наблюдения (на 180-й день).

- В группе пациентов, получающих бовгиалуронидазы азоксимер, по сравнению с контролем наблюдалось более выраженное улучшение общего физического состояния:

- снижение выраженности одышки по шкале Медицинского исследовательского совета Великобритании (*Medical Research Council* — mMRS);
- повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6-МШТ;
- повышение уровня SpO₂ в покое.

А.Ю.Петухова, к. м. н., врач-пульмонолог, аллерголог-иммунолог, заведующая Городским амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 города Екатеринбурга» выступила с докладом «Реабилитация респираторной функции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Роль клинико-функциональной диагностики».

В настоящее время доказано, что НКВИ является мультисистемным воспалительным заболеванием. При этом основным «органом-мишенью», который поражается у большинства пациентов, является легочная ткань. Значительную роль в механизме повреждения легких играет гиалуроновая кислота. Накопление гиалуронана приводит не только к краткосрочным патоморфологическим изменениям в виде отека и воспаления интерстиция, альвеол, но также способствует формированию фиброподобных изменений в легких, сохраняющихся в долгосрочной перспективе. Формирование данных патологических изменений приводит к снижению функции легких, основным клиническим проявлением которой является одышка.

Оценка клинико-функциональных показателей является ценным инструментом для определения степени тяжести COVID-19-ассоциированного повреждения легких.

В качестве основных показателей, доступных в общеклинической практике, могут использоваться значения mMRS, 6-МШТ, SpO₂, ФЖЕЛ. Мониторинг данных параметров в постковидном периоде позволяет оценить реабилитационный потенциал пациента и эффективность проводимых реабилитационных мероприятий, а также прогноз заболевания.

При этом необходимо учитывать, что успех реабилитационных мероприятий во многом зависит от сроков их проведения. Инициация программ по восстановлению функции легких в максимально ранние сроки значительно снижает интенсивность и продолжительность клинических проявлений, в том числе одышки, способствует более динамичному восстановлению легочного интерстиция и альвеол, а также препятствует формированию фиброподобных изменений в легких. В настоящее время широко используются как нефармакологические, так и фармакологические методы респираторной реабилитации.

В докладе также были отмечены результаты исследования DISSOLVE, продемонстрировавшие преимущество раннего назначения бовгиалуронидазы азоксимера на легочную функцию.

Л.Н.Новикова, к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая лабораторией интерстициальных заболеваний легких клиники Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, представила сообщение на тему **«Оценка возможностей торможения фиброзирующего процесса в легких»**.

В настоящее время особое значение приобретают отдаленные последствия НКВИ и возможности их предупреждения. При COVID-19 развивается вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией, при котором вследствие гиперпродукции гиалуроновой кислоты накапливается в альвеолах и интерстиции. Этот патологический процесс является ведущим в патогенезе ОРДС и дыхательной недостаточности при COVID-19. Содержимое бронхов характеризуется чрезмерной вязкостью, вызванной повышенным содержанием гиалуроновой кислоты. При НКВИ весьма разнообразны изменения, обнаруживаемые на КТ органов грудной клетки (ОГК): снижение прозрачности по типу «матового стекла» с последующим уменьшением объема поражения при благоприятном развитии событий либо их нарастание при неблагоприятном течении заболевания. Очевидно, что одним из тяжелых последствий НКВИ является ЛФ. К основным факторам риска развития ЛФ относятся: пожилой возраст, тяжелое течение COVID-19, сопутствующая патология (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ИЗЛ и др.), а также повреждение легких вследствие нарушения режимов высокопоточной кислородотерапии, вспомогательной и искусственной вентиляции легких. Для предотвращения ЛФ используются рациональные схемы лечения НКВИ, реабилитационные мероприятия и антифибротические лекарственные препараты. Среди последних бовгиалуронидазы азоксимер имеет особое значение в предупреждении постковидного ЛФ. Данный препарат эффективен как в профилактике, так и в лечении преимущественно ранних стадий фибротического процесса. Клинические результаты подтвердили экспериментальные исследования, позволившие выявить снижение клинических и инструментальных маркеров ЛФ. В клиническом исследовании DISSOLVE доказана эффективность препарата на основании положительной динамики клинических симптомов, результатов КТ ОГК и показателей функции внешнего дыхания, включая диффузионную способность легких (DL_{CO}). На ранних стадиях заболевания бовгиалуронидазы азоксимер имеет преимущества перед другими антифибротическими средствами, т. к. не обладает иммуносупрессивными и гепатотоксичными свойствами.

Затем с докладом **«Ведение пациента с выраженными остаточными изменениями в легких после перенесенной НКВИ (COVID-19) и дыхательной недостаточностью»** выступил **В.П.Серета**, д. м. н., доцент,

старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи, врач-пульмонолог клиники «Мой медицинский центр» (Санкт-Петербург). Автор представил результаты клинического наблюдения.

Многие пациенты после COVID-19 восстанавливают исходное состояние здоровья. Долгосрочные последствия возникают примерно у 10 % перенесших инфекцию пациентов.

Экспертами ERS [3] определены следующие термины, в зависимости от сроков от начала заболевания: острый COVID-19 — 4 нед. после постановки диагноза; длительный COVID-19 — период после острого COVID-19; постковидный синдром — > 12 нед. после постановки диагноза (признаки и симптомы, которые развиваются в период НКВИ или после нее, продолжаются больше 12 нед. и не объясняются альтернативными диагнозами).

У пациентов с тяжело протекающей инфекцией в определенном проценте случаев существует риск формирования необратимого ЛФ. Предикторами возникновения ЛФ и изменения DL_{CO} являются возраст пациента, тяжесть течения заболевания в течение 1-й недели и женский пол. Также выявляется ассоциация с выраженностью лабораторных показателей воспаления в острый период.

Эксперты [3] рекомендуют выполнение повторного КТ через 12 нед. после выписки при сохранении симптомов. При этом неясно, представляют ли «фиброзоподобные» признаки КТ необратимое заболевание (например, после ОРДС) или медленно рассасывающийся инфильтрат. Необходима осторожность при выявлении ЛФ, особенно при проведении контрольной КТ в ранние сроки, когда паренхиматозные изменения встречаются часто.

В рамках доклада **В.П.Серета** привел клиническое наблюдение.

Пациент 46 лет без значимой соматической патологии получал стационарное лечение в Клинической инфекционной больнице им. С.П.Боткина (Санкт-Петербург) с 28.11.20 по 11.12.20. У больного подтвержден диагноз НКВИ (COVID-19) тяжелого течения, осложненной 2-сторонней вирусной пневмонией (КТ III–IV, 70 %). Получал комплексное лечение, включая высокопоточную кислородотерапию, олокизумаб, дексаметазон суммарно 284 мг, а также антикоагулянтную и антибактериальную терапию. Лабораторные данные (лейколимфопения, СРБ, ферритин, D-димер) отражали тяжесть течения инфекции. Рекомендации при выписке включали прием метилпреднизолона в дозе 8 мг в сутки в течение 10 дней (с постепенной отменой), апискабан по 2,5 мг 2 раза в сутки, поливитамины. После выписки у пациента сохранялись стойкая инвалидизирующая одышка, возникающая при разговоре и минимальных бытовых нагрузках, тяжесть за грудиной, параметры SpO_2 —

89–92 % (воздух) с десатурацией при физических нагрузках до 86–88 % с хорошей коррекцией на O_2 3–4 л в минуту, кислородозависимость. Также пациента беспокоили выраженная общая слабость и утомляемость, потливость, «туман в голове», сердцебиение, расстройства сна. Поводом для обращения явились отсутствие существенной положительной динамики симптомов после выписки из стационара и выраженные остаточные изменения в легких при контроле КТ после выписки. При обследовании выявлено снижение DL_{CO} до 48 % при нормальных показателях спирометрии и умеренная гипоксемия артериальной крови.

Назначенная программа лечения включала в себя физическую реабилитацию, аэробные физические нагрузки с постепенным ежедневным расширением объема, антикоагулянты (апиксабан по 2,5 мг 2 раза в день), бисопролол с титрацией доз (1,25 → 2,5 → 5 мг в сутки при контроле частоты сердечных сокращений и артериального давления), коррекцию астении (L-карнитин, поливитамины), курс цетиколина. Также пациенту назначался бовгиалуронидазы азоксимер (3 000 МЕ в 2,0 мл 0,5 %-ного раствора новокаина) внутримышечно 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций и спиронолактон 25 мг в сутки с контролем уровня калия и креатинина.

Через 3 нед. лечения наблюдался постепенный регресс большинства симптомов: существенно уменьшилась одышка, достигнута стойкая нормализация SpO_2 (94–97 %), исчезла потребность в кислородотерапии, существенно вырос объем физической активности (одышка / утомляемость при быстрой ходьбе без десатурации). Сохранялись астенизация, слабость, «остаточная утомляемость» и потливость (с постепенным уменьшением в динамике). Это позволило закрыть лист нетрудоспособности, пациент приступил к работе в январе – феврале 2021 г. удаленно, а с марта вернулся в офис.

К окончанию курса приема бовгиалуронидазы азоксимера ($\approx$ 2,5 мес. терапии) отмечался дальнейший регресс симптомов, пациент восстановился. При контроле КТ выявлены отчетливая положительная динамика, регресс ретикулярных изменений и консолидатов с сохранением минимального объема «матового стекла». Представлена динамика КТ-снимков за весь период наблюдения. При контроле DL_{CO} в этот период выявили повышение до 74 %.

Представлены данные консенсуса [4], которые свидетельствуют об отсутствии доказательной базы у классической антифибротической терапии (нинтеданиб или пирфенидон) при ЛФ, связанном с COVID-19, и отсутствии рекомендаций по их назначению.

Использование бовгиалуронидазы азоксимера на ранней стадии, с конца периода «острого COVID-19», не противоречит действующей инструкции по применению препарата и реализует окно возможностей по профилактике ЛФ, связанного с COVID-19, а также демонстрирует хорошую клиническую эффективность по более раннему восстановлению пациентов и ускорению регресса симптомов. Предложены КТ-предикторы для эффективного применения препарата, а именно:

- исходно большой объем поражения легочной ткани («матовое стекло», КТ III–IV);
- выраженность и большой объем ретикулярного паттерна и консолидации при контрольном КТ-исследовании.

Далее был заслушан доклад *Н.В. Тепловой*, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва). Тема сообщения – «Постковидный синдром и фиброз легких. Возможные патогенетические корреляции и стратегии терапии. Взгляд клинического фармаколога».

Профилактика и лечение COVID-19 является важнейшим вопросом медицинской науки. Доказано, что дисрегуляция синтеза-распада межклеточного вещества – отличительное свойство некоторых заболеваний легких, в том числе COVID-19. Удаление избытка гиалуроновой кислоты может оказаться значимой терапевтической задачей при COVID-19 и некоторых других заболеваниях легких.

Традиционно в целях удаления избытка гиалуроновой кислоты использовались препараты на основе гиалуронидазы. Тем не менее они обладают целым рядом недостатков, главный из которых – низкая эффективность, обусловленная наличием в организме > 80 ингибиторов фермента. Другие недостатки препаратов на основе гиалуронидазы включают термоллабильность, необходимость ежедневного введения, аллергенность, частое развитие местных и общих побочных реакций, а также отсутствие влияния на причину – иммуновоспалительную фазу.

Бовгиалуронидазы азоксимер – это ковалентный конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы с активированным производным высокомолекулярного соединения бовгиалуронидазы азоксимер, благодаря чему препарат обладает принципиально новыми фармакологическими свойствами. Преимущества конъюгации включают в себя увеличение устойчивости фермента в 50 раз (70–75 % активности в течение 20 суток vs снижения на 70 % за 24 ч у нативного фермента), увеличение ферментативной активности в 1,5 раза, увеличение устойчивости к ингибиторам фермента, снижение аллергенности и токсичности, отсутствие повреждающего действия в отношении нормальной соединительной ткани, дополнительную фармакологическую активность (антиоксидантную, хелатирующую, противовоспалительную, иммуномодулирующую).

Применение бовгиалуронидазы азоксимера позволяет контролировать патологический процесс на всех стадиях его развития, начиная с 1-й стадии воздействия на организм повреждающего фактора, и заканчивая стадией развитого ЛФ. При этом не затрагиваются нормально протекающие репаративные процессы. Являясь препаратом системного действия, бовгиалуронидазы азоксимер воздействует как на соединительную ткань (увеличение эластичности

соединительной ткани, обратное развитие (рассасывание) склеротических и фиброзных образований), так и на сосудисто-тканевые барьеры (уменьшение отека ткани, увеличение микроциркуляции, биодоступности антибактериальных препаратов и других лекарственных средств).

Бовгиалуронидазы азоксимер не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре патологической соединительной ткани. У данного препарата отсутствуют антигенные свойства, а также митогенная, поликлональная активность. Он не оказывает мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

В составе комплексной терапии бовгиалуронидазы азоксимер улучшает микроциркуляцию, повышает проницаемость тканей, а также обеспечивает эффективный доступ этиотропной терапии в очаг инфекции благодаря гидролизу биопленок.

Показаниями к применению препарата в пульмонологии являются пневмосклероз, фиброзирующий альвеолит, туберкулез (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкуломы), пневмофиброз, сидероз, интерстициальная пневмония, плеврит.

В докладе также прозвучала ссылка на исследование DISSOLVE.

В завершение симпозиума состоялась сессия вопросов и ответов. Итогом стало принятие резолюции Совета Экспертов.

Резолюция Совета Экспертов

- Долгосрочные последствия возникают примерно у 10 % перенесших COVID-19.
- Экспертами ERS определены следующие термины в зависимости от сроков от начала заболевания: острый COVID-19 – 4 нед. после постановки диагноза; длительный COVID-19 – период после острого COVID-19; постковидный синдром > 12 нед. после постановки диагноза (признаки и симптомы, которые развиваются в период НКВИ или после нее, продолжаются больше 12 нед. и не объясняются альтернативными диагнозами) [3, 4].
- В настоящее время доказано, что COVID-19 является мультисистемным воспалительным заболеванием. При этом основным «органом-мишенью», который поражается у большинства пациентов, является легочная ткань.
- При НКВИ развивается вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией, при котором вследствие гиперпродукции гиалуроновой кислоты происходит накопление ее в альвеолах и интерстиции.
- Этот патологический процесс является ведущим в патогенезе ОРДС и дыхательной недостаточности при COVID-19. Содержимое бронхов характеризуется чрезмерной вязкостью за счет повышенного содержания гиалуроновой кислоты. Накопление гиалуронана приводит не только к краткосрочным патоморфологическим изменениям в виде отека и воспаления интерстиция, альвеол, но также спо-

собствует формированию фиброзоподобных изменений в легких, сохраняющихся в долгосрочной перспективе [5].

- Формирование данных патологических изменений приводит к снижению функции легких, основным клиническим проявлением которого является одышка [6].
- Проведено национальное многоцентровое открытое проспективное когортное исследование DISSOLVE, которое включало 13 центров и было посвящено оценке эффективности и безопасности бовгиалуронидазы азоксимера в профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных заболеваний легких после COVID-19, осложненного легочными проявлениями (07.20–07.21). В исследовании DISSOLVE оценивалась эффективность назначения бовгиалуронидазы азоксимера не позднее 2 мес. после острой фазы НКВИ у пациентов с остаточными COVID-ассоциированными поражениями легких. Показано преимущество раннего назначения данного препарата в действии на легочную функцию.
- Пациенты, которым был назначен данный лекарственный препарат, обладающий антифибротическим потенциалом, имели достоверно более ранние и быстрые сроки восстановления клинико-функциональных показателей по сравнению с группой контроля.
- У пациентов, получающих бовгиалуронидазы азоксимер, отмечалось более выраженное снижение одышки по шкале mMRS, повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6-МШТ и повышение уровня SpO_2 в покое, что говорит об улучшении общего физического состояния.
- Наиболее выраженный эффект бовгиалуронидазы азоксимера был выявлен у пациентов с более тяжелым поражением функции легких, когда ФЖЕЛ статистически значимо повышалась как относительно исходного значения, так и по завершении периода наблюдения (на 180-й день).
- В соответствии с резолюцией Совета Экспертов было принято решение рекомендовать назначение бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с остаточными COVID-ассоциированными поражениями легких.

Литература / References

1. Donnelly J.P., Wang X.Q., Iwashyna T.J. et al. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVID-19 in a large multihospital system. *JAMA*. 2021; 325 (3): 304–306. DOI: 10.1001/jama.2020.21465.
2. Ambardar S.R., Hightower S.L., Huprikar N.A. et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: novel sequelae of the current pandemic. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (11): 2452. DOI: 10.3390/jcm10112452.
3. Antoniou K.M., Vasarmidi E., Russell A.-M. et al. European Respiratory Society statement on long COVID-19 follow-up. *Eur. Respir. J.* 2022; in press. DOI: 10.1183/13993003.02174-2021.
4. Funke-Chambour M., Bridevaux P.-O., Clarenbach C.F. et al. Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID. *Respiration*. 2021; 100 (8): 826–841. DOI: 10.1159/000517255.

5. Kaber G., Kratochvil M.J., Burgener E.B. et al. Hyaluronan is abundant in COVID-19 respiratory secretions. *medRxiv Preprint*. 2020; Sept. 11. DOI: 10.1101/2020.09.11.20191692.
6. 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;

July 1: 2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021. Epub ahead of print. PMID: 34210789.

Поступила: 15.07.22

Принята к печати: 23.09.22

Received: July 15, 2022

Accepted for publication: September 23, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (951) 238-20-71; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6555>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (951) 238-20-71; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6555>)

Петухова Анна Юрьевна — к. м. н., врач-пульмонолог, врач-аллерголог-иммунолог, заведующая Городским амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург»; тел.: (922) 100-98-35; e-mail: allergicenter_ekb6@mail.ru

Anna Yu. Petukhova, Candidate of Medicine, pulmonologist, allergist-immunologist, Head of the Department of Allergology and Immunology, State Budgetary Health Institution of the Sverdlovsk Region "Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg"; tel.: (922) 100-98-35; e-mail: allergicenter_ekb6@mail.ru

Новикова Любовь Николаевна — к.м.н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 647-26-49; e-mail: novikoval06@mail.ru

Lyubov N. Novikova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (904) 647-26-49; e-mail: novikoval06@mail.ru

Серёда Виталий Петрович — д. м. н., доцент, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи, врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр»; тел.: (812) 406-88-88; e-mail: vsereada@sogaz-clinic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Vitaly P. Sereda, Doctor of Medicine, Associate Professor, Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Deputy chief physician for inpatient care, pulmonologist, Limited Liability Company "My Medical Center"; tel.: (812) 406-88-88; e-mail: vsereada@sogaz-clinic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 242-20-80; e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Natalia V. Teplova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 242-20-80; e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Мубаракшина Ольга Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 116-73-55; e-mail: mubarakshina@mail.ru

Olga A. Mubarakshina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (960) 116-73-55; e-mail: mubarakshina@mail.ru

Участие авторов

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

Authors Contribution

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Ответ на задачу № 1

Answer to the challenge No.1

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) впервые описан *S.H. Rosen et al.* в 1958 г. [1]. Причиной заболевания является накопление липидов и протеинов сурфактанта в альвеолах с последующим нарушением газообмена, а также возможным присоединением вторичных инфекций. В норме сурфактант выстилает поверхность альвеол, уменьшает поверхностное натяжение и предупреждает спадение альвеолярных стенок во время выдоха. Сурфактант синтезируется альвеолоцитами II типа, метаболизируется альвеолярными макрофагами и альвеолоцитами II типа. Он на 80 % состоит из заряженных фосфолипидов, на 10 % — из нейтральных липидов (преимущественно холестерина) и на 10 % — из протеинов [2].

К накоплению сурфактанта в альвеолах могут приводить как нарушения его клиренса макрофагами, так и нарушения синтеза. Нарушения клиренса сурфактанта наблюдаются при первичном и вторичном ЛАП. Первичный ЛАП опосредован нарушением взаимодействия гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ КСФ) с макрофагами, что приводит к дисфункции последних. Выделяются два варианта ЛАП: первичный (наиболее частый — 90% случаев) и наследственный (встречается гораздо реже). Патогенез аутоиммунного ЛАП связан с формированием антител к ГМ КСФ из-за чего макрофаги утрачивают способность к выведению холестерина. При накоплении в цитоплазме макрофагов гранул эстерифицированного холестерина образуются пенистые макрофаги, неспособные поддерживать нормальный клиренс сурфактанта [2].

Первичный наследственный ЛАП связан с аутомно-рецессивными мутациями генов *CSF2RA* и *CSF2RB*, также ведущими к нарушению функционирования ГМ КСФ [2].

Вторичный ЛАП вызывается состояниями, приводящими к нарушению функции или уменьшению числа альвеолярных макрофагов. К вторичным причинам ЛАП относят гематологические, онкологические, генетические заболевания, хронические инфекции и воспалительные синдромы, некоторые иммунодефициты. Наиболее частыми причинами данного варианта ЛАП являются хронический миелолейкоз и миелодиспластический синдром [2].

Существует также врожденный ЛАП, связанный с мутациями генов *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3*, ведущими к нарушению синтеза и функции сурфактанта. Клинические проявления зависят от вида мутации, но чаще данные варианты манифестируют в неонатальном периоде, хотя возможен дебют в более старшем детском, а иногда даже во взрослом возрасте. Врожденный ЛАП обычно ассоциирован с формированием легочного фиброза [2].

ЛАП относится к редким заболеваниям, его распространенность — 4–40 случаев на 1 млн населения [3]. Аутоиммунным ЛАП чаще болеют мужчины (средний возраст — 50 лет). Около 60 % пациентов с аутоиммунным ЛАП — курильщики, употребляющие табак [3].

Примерно у $1/3$ пациентов с ЛАП выраженные клинические проявления отсутствуют и диагноз устанавливается в ходе профилактического рентгеновского исследования [3]. Возможен резкий диссонанс между скудными жалобами и массивным поражением легочной паренхимы, выявленным посредством компьютерной томографии (КТ). Обычно больных беспокоят одышка при нагрузке, кашель, отделение мокроты. Лихорадка, боль в груди и кровохарканье, как правило, свидетельствуют о присоединении вторичной инфекции. При физикальном обследовании у половины пациентов обнаруживается крепитация, у 20 % — утолщение концевых фаланг пальцев («барабанные палочки») и деформация ногтевых пластин («часовые стекла») [3].

Характерным, но не патогномоничным КТ-изменением является двусторонний симптом «булыжной мостовой». Этот паттерн характеризуется сочетанием уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений в виде утолщения внутридольковых и междольковых перегородок [2–4].

Диагноз устанавливается на основании изучения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и гистологического исследования ткани легкого. Диагностическое значение имеет сам внешний вид БАЛ. Это маслянистая, непрозрачная, молочно-белая, иногда желтоватая жидкость, которая образует белый остаток при отстаивании. В жидкости БАЛ обнаруживается значительное количество PAS-положительных эозинофильных бесклеточных телец и пенистых альвеолярных макрофагов. При гистологическом исследовании выявляют альвеолы с неизмененными стенками, заполненные зернистыми эозинофильными массами, дающими пурпурную окраску при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция). Аутоиммунную природу ЛАП подтверждает наличие антител к ГМ КСФ в сыворотке крови и БАЛ [2–4].

Род *Nocardia* представлен аэробными грамположительными бактериями, достаточно широко распространенными в окружающей среде. Они обнаруживаются в почве, разлагающихся растениях, воде. Выделение *Nocardia* из респираторного тракта человека практически всегда следует расценивать как патологию. Обычно нокардиоз относят к оппортунистическим инфекциям. У $1/3$ пациентов с данным заболеванием отсутствует иммунодефицит. К развитию нокардиоза предрасполагают нарушения клеточного иммунитета

вследствие лимфом, трансплантации солидных органов и костного мозга, массивной терапии системными глюкокортикостероидами. Легкие — наиболее частая локализация нокардиоза. Возможны бактериемия, вовлечение нервной системы и кожи. Симптомы поражения легких неспецифичны: кашель, продукция мокроты, лихорадка, кровохарканье. При проведении КТ могут обнаруживаться участки консолидации, рассеянные очаги, полости, выпот в плевральной полости [5].

Нокардиоз — одна из самых частых вторичных инфекций, сопровождающих ЛАП. Так, в исследовании *A. Punatar et al.* бактерии рода *Nocardia* обнаружены у 32 (43 %) из 75 обследованных пациентов [6]. Хотя вторичный ЛАП может развиваться на фоне инфекционного процесса, наиболее вероятным сценарием считается присоединение нокардиоза вследствие иммунодефицита, вызванного нарушением функционирования альвеолярных макрофагов [2, 3, 6].

Для лечения нокардиоза применяются антибактериальные препараты и сульфаниламиды длительными курсами [5]. Терапия ЛАП включает в себя лечебный тотальный БАЛ, имеются публикации об эффективности парентерального и ингаляционного введения ГМ КСФ при аутоиммунном ЛАП, а также о положительном влиянии ритуксимаба, плазмафереза, статинов [2–4]. Прогноз при данном заболевании в целом благоприятный: в 10–30 % случаев наблюдается спонтанная ремиссия; 5-летняя выживаемость, по разным данным, варьируется от 75 до 100 % [4]. В 20 % случаев к летальному исходу приводят вторичные инфекции [2, 3].

В представленной клинической задаче при подтвержденном SARS-CoV-2 в декабре 2020 г. отмечалось несоответствие массивного поражения легочной паренхимы и относительно скудной клинической картины. Кроме того, на томограмме преобладали изменения по типу «булыжной мостовой», что, безусловно, наблюдается и при коронавирусной пневмонии, но редко является единственным паттерном КТ-изменений. Таким образом, уже в декабре 2020 г. КТ-картина была обусловлена в большей степени ЛАП, чем пневмонией при COVID-19. Далее положительная рентгенологическая динамика отсутствовала, несмотря на относительно удовлетворительное состояние пациентки к февралю 2021 г. Наступившее к августу 2021 г. ухудшение (субфебрилитет, нарастание одышки, увеличение количества мокроты), очевидно, обусловлено присоединением нокардиоза. О том же свидетельствует изменение КТ-картины: увеличение площади поражения, появление участков консолидации и распада.

Диагноз ЛАП подтвержден визуальными особенностями БАЛ, цитологическим и биохимическим исследованием БАЛ, а также гистологическим

исследованием легочной ткани, полученной при трансбронхиальной биопсии. О наличии нокардиоза свидетельствовали результаты микробиологического исследования БАЛ. Вероятнее всего, пациентка страдает первичным аутоиммунным ЛАП. К сожалению, наличие антител к ГМ КСФ не выявлено. К факторам риска ЛАП у пациентки можно отнести табакокурение. Инфицирование SARS-CoV-2 могло стать триггером усиления аутоиммунного процесса. В дальнейшем течение заболевания осложнилось повторным COVID-19.

Комплексная терапия и проведение тотального лечебного БАЛ позволили достичь улучшения. Лечение проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения Департамента здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Литература

1. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142. DOI: 10.1056/NEJM195806052582301.
2. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
3. Jouneau S., Ménard C., Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2020; 25 (8): 816–826. DOI: 10.1111/resp.13831.
4. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Ананьева Л.П. и др. Респираторная медицина: руководство. 2-е изд. М.: Литтерра; 2017.
5. Wilson J.W. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87 (4): 403–407. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.11.016.
6. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect.* 2012; 65 (2): 173–179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.

Поступила: 01.08.2022

Принята к печати: 29.08.2022

References

1. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142. DOI: 10.1056/NEJM195806052582301.
2. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
3. Jouneau S., Ménard C., Lederlin M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2020; 25 (8): 816–826. DOI: 10.1111/resp.13831.
4. Avdeev S.N., Anaev E.Kh., Anan'eva L.P. et al. [Respiratory medicine: guide]. 2nd ed. Moscow: Litterra, 2017 (in Russian).
5. Wilson J.W. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87 (4): 403–407. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.11.016.
6. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect.* 2012; 65 (2): 173–179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.

Received: August 01, 2022

Accepted for publication: August 29, 2022



XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

18 – 21 октября 2022 г.

Уважаемые коллеги!

**Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество» приглашает
Вас принять участие в работе Конгресса**

(План мероприятий Министерства здравоохранения России на 2022г. Приказ № 278 от 22 апреля 2022 г. № 87.4)

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 **1 августа 2022 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 20 августа 2022 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 сентября 2022 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru,
e-mail: e-lineva@list.ru

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulmocongress@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 15 октября 2022 г.

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

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

ФАЗЕНРА — препарат, снижающий эозинофильное воспаление у пациентов с эозинофильной ТБА уже в 1-й день терапии, позволяющий отказаться от приема сГКС и не иметь обострений ко второму и последующим годам терапии при отсутствии новых сигналов по безопасности^{1-4*}

Фазенра
(бенрализумаб) 30 мг, раствор для подкожного введения

- **НОЛЬ** обострений у не менее **75%** пациентов ежегодно (в течение 5 лет терапии)^{1-2**}
- **НОЛЬ** системных ГКС у **62%** пациентов^{2#}
- **НОЛЬ** новых сообщений о проблемах безопасности^{**} за **5-летний** период терапии на фоне устойчивого снижения частоты обострений^{1^~}

С ПРИЦЕЛОМ
НА НОЛЬ

ФАЗЕНРА — единственный биологический препарат В ФОРМЕ ШПРИЦ-РУЧКИ для лечения эозинофильной ТБА, обеспечивающий свободу выбора его применения как в медицинском учреждении, так и самостоятельно пациентом^{4,5}

ФАЗЕНРА (бенрализумаб 30 мг). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021). Торговое наименование: Фазенра. Международное непатентованное наименование: Бенрализумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: Один шприц/одна шприц-ручка содержит: Действующее вещество: бенрализумаб 30 мг. Вспомогательные вещества: L-гистидин 1,4 мг, L-гистидина гидрохлорид моногидрат 2,2 мг, α-а-триглицериды 95 мг, полисорбат 20 (растворительного 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 глистных инвазий. Способ применения и дозы: для подкожного введения. Препарат Фазенра в шприце предназначен для применения медицинскими работниками. Препарат Фазенра в шприц-ручке предназначен для применения медицинскими работниками, пациентами и лицами, осуществляющими уход за пациентами. 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 рекомендуемой дозе, и у 1,9% пациентов в группе плацебо. Побочные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/1000$), часто ($\geq 1/100$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неутонченной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). В двух плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы у пациентов, получающих бенрализумаб 30 мг однократно каждые 4 недели (первые три дозы), а затем каждые 8 недель получен следующий перечень побочных эффектов: головная боль (часто), фарингит (часто), лихорадка и реакция в месте введения (часто), реакция гиперчувствительности (часто). Полный перечень побочных действий читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021). 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 (спустя 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 противопаразитарных 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 рекомендуемой схеме в течение 48 и 56 недель. У большинства пациентов с наличием антител были выявлены нейтрализующие антитела. Данных о наличии связи между образованием антител к препарату и эффективностью и безопасностью препарата не получено. На протяжении второго года лечения этих пациентов в плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы еще у 18 из 510 (4%) были выявлены антитела к бенрализумабу, появившиеся на фоне терапии. 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. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021).

ГКС — глюкокортикостероиды, сГКС — системные глюкокортикостероиды; ТБА — тяжелая бронхиальная астма

* Новое сообщение о проблемах безопасности (или сигнал по безопасности) лекарственного средства (ЛС) - впервые зарегистрированная информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи между воздействием ЛС (в данном случае бенрализумаба) и неблагоприятным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ, не зарегистрированных ранее. ** Исследование BORA: были включены пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл (N=1046). # Исследование RONEITE: пациенты получали терапию высокими дозами ИГКС/ДДП в течение ≥ 6 месяцев, а также длительно принимали сГКС (≥ 5 мг эквивалентно преднизолону) более 3-х месяцев и применяемая доза не изменялась более 4-х недель до включения в исследование. Исходный уровень эозинофилов был ≥ 150 клеток/мкл в период включения, либо зафиксированный уровень в анализе ≥ 300 клеток/мкл за период 12 месяцев до включения. - Исследование MELTEMI: Включены пациенты, завершившие исследование BORA. Расширенный период наблюдения и оценки профиля безопасности - 3 года. ^ Отсутствие в исследовании MELTEMI зафиксированных отличий от популяционных либо зафиксированных в опорных исследованиях дополнительных нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений из-за которых пришлось прервать лечение. Пациенты с уровнем эозинофилов ≥ 300 кл/мкл (n=306).

1. Korn S, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Dec; 9(12):4381-4392 e4. 2. Menzies-Gow A, et al. Poster presented at: AAAAI Annual Virtual Meeting; February 26-March 1, 2021. Poster L45. 3. Laviollette M, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132:1086-1096. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра (бенрализумаб 30 мг), с учетом изменений № 1. Регистрационное удостоверение ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 10.08.2021). 5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 10.01.2022).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ФАЗЕНРА[®]

AstraZeneca

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.
Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: Fazenra RU-12989. Дата одобрения: 21/03/2022. Дата истечения: 21/03/2024. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

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 холеварным 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.

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 ягодичную 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

Иммуногенность 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 Капл 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.



СИМБИКОРТ® ТУРБУХАЛЕР® 160/4,5 мкг/доза

Противовоспалительный бронхолитик вместо бронхолитиков короткого действия для ВСЕХ степеней тяжести бронхиальной астмы*1-6

Снижает риски обострений, учитывая естественную потребность пациентов быстро купировать симптомы/приступы БА**1-7

СИМБИКОРТ®

противовоспалительный
БРОНХОЛИТИК

ДЕЙСТВИЕ В НУЖНЫЙ МОМЕНТ

*1-7

* Только для дозировки 160/4,5 мкг, для взрослых и подростков 12 лет и старше. Выбор режима терапии осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата и тяжестью заболевания. В случае применения Симбикурт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза для купирования симптомов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, этот же препарат должен быть использован для базисной терапии. ** Снижение рисков обострений бронхиальной астмы в режиме противовоспалительного бронхолитика по потребности с поддерживающей терапией или без нее доказано в крупных международных многоцентровых клинических исследованиях для Симбикурт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза с включением пациентов легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести бронхиальной астмы. 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикурт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза (Порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1,2,3. Регистрационное удостоверение П N013167/01 от 28.09.2011 (переоформлено 12.08.2021). 2. O'Brien PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. N Engl J Med 2016;378:1865-1876. 3. Bateman ED et al. Article and supplementary appendix. N Engl J Med. 2018;378:1877-1887. 4. Kuna P et al. Int J Clin Pract. 2007;61:725-736. 5. Boucquet J et al. Respir Med. 2007;101:2437-46. 6. Глобальная инициатива по бронхиальной астме [Электронный ресурс]. 05.05.2021. Доступно по ссылке: <https://ginasthma.org/>

СИМБИКОРТ® ТУРБУХАЛЕР® (Symbicort Turbuhaler) 160/4,5 мкг/доза СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: П N013167/01 от 28.09.2011 (переоформлено 12.08.2021). Торговое название: Симбикурт® Турбухалер®. Международное непатентованное или группировочное название: будесонид-формотерол. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Состав: каждая дозированная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит в качестве активных веществ будесонид микроинкапсулированный 160 мкг и формотерол фумарат дозигидрат 4,5 мкг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 730 мкг. **Показания к применению: 160/4,5 мкг/доза.** 1) Бронхиальная астма, для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов, а также снижение риска обострений. **Симбикурт® Турбухалер® подходит для терапии бронхиальной астмы любой степени тяжести, при целесообразности применения ингаляционных глюкокортикостероидов.** 2) Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в качестве симптоматической терапии у пациентов с ХОБЛ с гиперинфляционными ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами. Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингаляционной лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или латентная форма), грибок, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, фебрицизм, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников, неконтролируемая гипотензия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипергидроз субареолярный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). **Способ применения и дозы: Для ингаляционного применения. 160/4,5 мкг/доза, Бронхиальная астма.** Подбор дозы препаратов, входящих в состав препарата Симбикурт® Турбухалер®, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это необходимо учитывать не только при начале лечения комбинированными препаратами, но и при изменении поддерживаемой дозы препарата. Пациенты должны находиться под постоянным контролем врача для адекватного подбора дозы препарата Симбикурт® Турбухалер®. Симбикурт® Турбухалер® можно применять в соответствии с различными подходами к терапии. **А. Симбикурт® Турбухалер® для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием (пациенты с бронхиальной астмой легкой степени тяжести).** В Симбикурт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием. С Симбикурт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии (фиксированная доза). А. Симбикурт® Турбухалер® для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием (пациенты с бронхиальной астмой легкой степени тяжести). Симбикурт® Турбухалер® применяется по требованию для купирования симптомов бронхиальной астмы при их развитии и для профилактики бронхоспастии, вызванной аллергией или физической нагрузкой (или для профилактики симптомов в ситуациях, по оценке пациента способных спровоцировать приступ бронхиальной астмы). Формотерол, действующее вещество препарата Симбикурт® Турбухалер®, обеспечивает быстрое начало действия (в течение 1-3 минут) с длительной бронходилатацией (как минимум 12 часов после приема однократной дозы) при обструктивной болезни дыхательных путей. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе Симбикурт® Турбухалер® для облегчения симптомов. Врачу следует обсудить экспозицию аллергена и объем физической нагрузки с пациентом и учитывать их при рекомендации частоты приема препарата. Взрослые и подростки (12 лет и старше). Пациенты должны принимать 1 ингаляцию по требованию при развитии симптомов и для профилактики бронхоспастии, вызванной аллергией или физической нагрузкой, для контроля бронхиальной астмы. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Пациенты также принимают рекомендованную поддерживающую дозу – 2 ингаляции в сутки, по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживаемая доза 2 ингаляции два раза в сутки. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациент, получающий более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для повторной оценки и пересмотра терапии бронхиальной астмы. Требуется тщательный контроль за нежелательными побочными эффектами у пациентов, использующих большое количество ингаляций по требованию. Дети до 12 лет. Симбикурт® Турбухалер® применяется по требованию для купирования симптомов бронхиальной астмы при их развитии и для профилактики бронхоспастии, вызванной аллергией или физической нагрузкой (или для профилактики симптомов в ситуациях, по оценке пациента способных спровоцировать приступ бронхиальной астмы). Формотерол, действующее вещество препарата Симбикурт® Турбухалер®, обеспечивает быстрое начало действия (в течение 1-3 минут) с длительной бронходилатацией (как минимум 12 часов после приема однократной дозы) при обструктивной болезни дыхательных путей. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе Симбикурт® Турбухалер® для облегчения симптомов. Врачу следует обсудить экспозицию аллергена и объем физической нагрузки с пациентом и учитывать их при рекомендации частоты приема препарата. Взрослые и подростки (12 лет и старше). Пациенты должны принимать 1 ингаляцию по требованию при развитии симптомов и для профилактики бронхоспастии, вызванной аллергией или физической нагрузкой, для контроля бронхиальной астмы. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Пациенты также принимают рекомендованную поддерживающую дозу – 2 ингаляции в сутки, по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживаемая доза 2 ингаляции два раза в сутки. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациент, получающий более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для повторной оценки и пересмотра терапии бронхиальной астмы. Требуется тщательный контроль за нежелательными побочными эффектами у пациентов, использующих большое количество ингаляций по требованию. Дети до 12 лет. Симбикурт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием. Не рекомендуется детям в возрасте до 12 лет. **С. Симбикурт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии (фиксированная доза).** При необходимости поддерживающей терапии комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида и агониста бета2-адренорецепторов длительного действия, пациент может принимать Симбикурт® Турбухалер® в фиксированной суточной дозе и использовать отдельный бронходилататор короткого действия для облегчения симптомов. Взрослые (16 лет и старше): 1-2 ингаляции два раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в сутки. Подростки (12-17 лет): 1-2 ингаляции два раза в сутки. Дети в возрасте 6-11 лет: Дети в возрасте 6-11 лет доступны препарат в меньшей дозировке 80/4,5 мкг/доза. Дети до 6 лет: Симбикурт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. **Важно:** Взрослые: 2 ингаляции два раза в сутки. Сложно группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о применении препарата Симбикурт® пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол, главным образом, выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелой почечной почечной недостаточностью можно ожидать замедления скорости выведения препарата. Побочные действия: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для бета2-адренергических нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Полную редакцию раздела «Побочные действия» смонтировать в полном варианте инструкции.

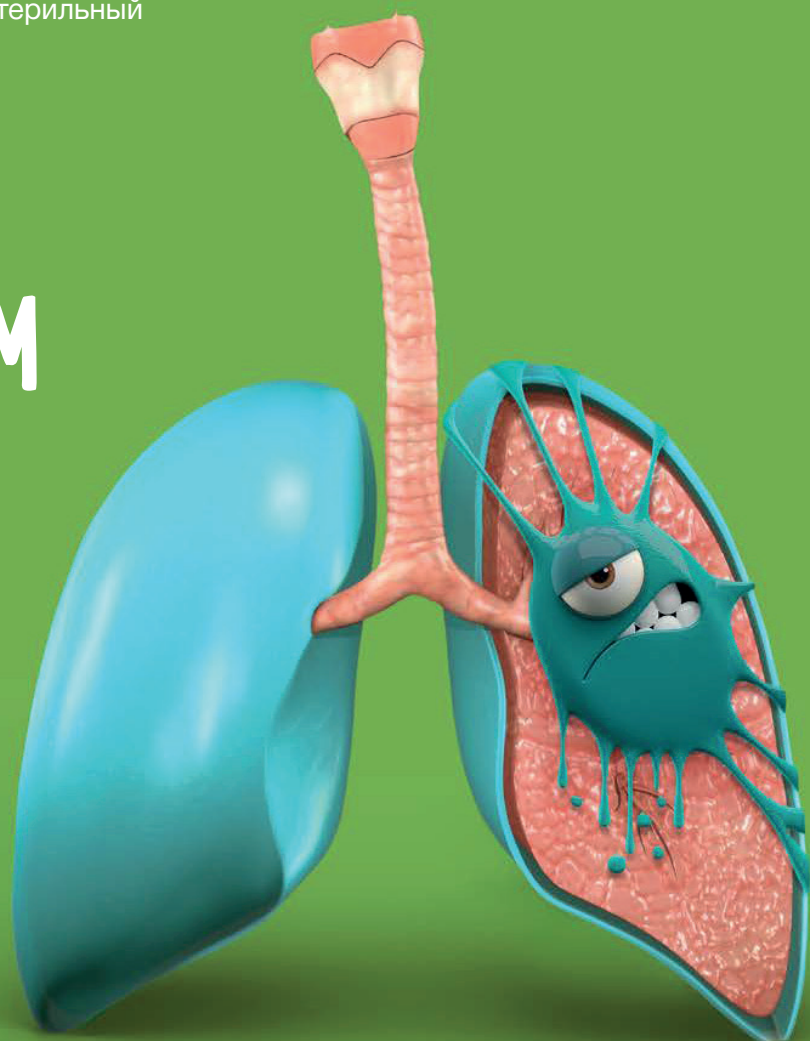
Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс», Россия 123117 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 96 www.astrazeneca.ru
На правах рекламы. Номер одобрения: Сум RU-11535. Дата одобрения: 12.10.2021. Дата истечения: 11.10.2023.

AstraZeneca

Ингасалин®

Раствор для ингаляций гипертонический стерильный

ЕСЛИ ЛЕГКИМ
НЕЛЕГКО



ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА
СОЛЬ NaCl



Включая самых
маленьких пациентов¹



**МАКСИМУМ ЭФФЕКТОВ
ПРИ МИНИМАЛЬНОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ
НАГРУЗКЕ**

МУКОЛИТИЧЕСКИЙ — ускоряет выведение
вязкой мокроты из дыхательных путей²

ПРОТИВООТЕЧНЫЙ — уменьшает отек на всем
протяжении дыхательных путей^{3, 4}

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ — снижает уровень
воспаления в бронхах⁵

1. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD006458. 2. Zimentl. Respiratory Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia: WB Saunders, 1978. 3. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. Pediatric Pulmonology 2010;45(1):36-40. 4. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourri S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. Chest 2003;123(2):481-7. 5. Reeves EP, Williamson M, O'Neill SJ, Grealley P, McElvaney NG. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jun 1;183(11):1517-23. doi: 10.1164/rccm.201101-0072OC. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21330456.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить Вам, что научно-практический журнал «Пульмонология» на сайте www.pulmonology.ru открывает **немедленный онлайн доступ** ко всем опубликованным статьям.

Вы можете ознакомиться и скачать содержимое всех публикаций и выпусков, начиная с 1991 года по настоящее время. При некоммерческом использовании материалов журнала, в частности цитировании, ссылка на журнал обязательна. Коммерческое использование возможно только с разрешения ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология».

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России, агентстве «Книга-Сервис» и на сайте журнала.

Подписные индексы:

73322 – для физических лиц,

80642 – для юридических лиц.

По вопросам подписки также можно обращаться в редакцию по e-mail: fin@pulmonology.ru или по телефону: **+7 (916) 777-28-30**.

