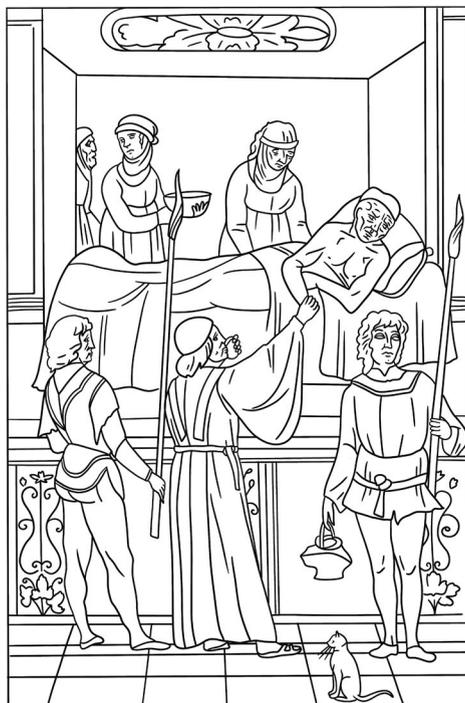


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)  
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—  
3.2024

CONSILIUM | OmniDoctor  
MEDICUM

«Терапевтический архив» –  
научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал.  
Выходит 12 раз в год.  
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных  
базах данных и информационно-справочных  
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current  
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science  
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection  
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/  
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,  
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии  
(ВАК) Министерства образования и науки РФ  
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-  
речень ведущих рецензируемых научных жур-  
налов и изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендована публи-  
кация основных результатов диссертационных  
исследований на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»  
Адрес издателя: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Адрес редакции: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:  
[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-  
кации принимаются только статьи, подготовленные  
в соответствии с правилами для авторов. Направляя  
статью в редакцию, авторы принимают условия до-  
говора публичной оферты. С правилами для авто-  
ров и договором публичной оферты можно ознако-  
миться на сайте: [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Полное или частичное  
воспроизведение материалов, опубликованных  
в журнале, допускается только с письменного разре-  
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»  
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 26.03.2024  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 000 экз.  
Свободная цена

Адрес типографии:  
ООО «Радугапринт»  
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 96

3.2024

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН  
«Терапевтический архив»  
награжден медалью  
С.П. Боткина



На XIII Международной  
профессиональной выставке «Пресса»  
журнал удостоен Знака отличия  
«Золотой фонд прессы»

## Вопросы пульмонологии

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)  
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.  
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)  
В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.  
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.  
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),  
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),  
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),  
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),  
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),  
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),  
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),  
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),  
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),  
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),  
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),  
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),  
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),  
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),  
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“**Terapevticheskii Arkhiv**” (Ter. Arkh.)  
is a peer-reviewed medical scientific  
and practical Journal.  
Published 12 times a year.  
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation  
Index, Web of Science (Current Contents Connect,  
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –  
RSCI), Web of Science Core Collection (Science  
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,  
Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index  
Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission  
of the Russian Ministry of Education and Science the  
Journal “**Terapevticheskii Arkhiv**” (Ter. Arkh.) includ-  
ed in the List of Leading Peer-reviewed Scientific  
Journals published in the Russian Federation in which  
publishing the main results of dissertation research  
for scientific degrees of Candidate of Sciences and  
Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: **Consilium Medicum**  
Publisher’s address:  
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Sales Department:  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Editorial Office address:  
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:  
[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of ad-  
vertising materials. The author’s point of view may not  
coincide with the opinion of the editorial board. Only  
articles prepared in accordance with the rules for au-  
thors are accepted for publication. By sending an article  
to the editor, the authors accept the terms of the public  
offer agreement. The rules for authors and the public of-  
fer agreement can be found on the website [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru).  
Full or partial reproduction of materials published in the  
Journal is allowed only with the written permission of  
the publisher.

Catalogue “**Pressa Rossii**”  
43069 for individual subscribers

Signed to print: 26.03.2024  
Format 60×90 1/8. The total circulation  
is 9 000 copies.  
Free price

Printing House:  
Radugaprint  
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 96

3.2024

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



“*Therapeutic Archive*” was awarded  
the S.P. Botkin Medal by Presidium  
of the RAMS



At the XIII International professional  
exhibition “*Press*”, the Journal was awarded  
the “*The Golden Fund of the Press*” Badge  
of Distinction

## Issues of pulmonology

### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS**

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)  
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS  
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)  
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS  
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

### EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),  
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),  
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),  
V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),  
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),  
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),  
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),  
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),  
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),  
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),  
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),  
E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),  
J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),  
M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),  
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**И.Ю. Торшин, О.А. Громова, А.Г. Чучалин**  
Профилактика и лечение COVID-19  
с позиций постгеномного фармакологического  
анализа. Систематический компьютерный анализ  
290 000 научных статей по COVID-19

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**З.Р. Айсанов, О.М. Курбачева, А.В. Емельянов,  
Г.Л. Игнатова, Л. Тейхман, Я.Ю. Макарова,  
С.В. Федосенко, Р. Альфонсо, Т. Эльфишави**   
Бремя заболевания и особенности ведения пациентов  
с тяжелой бронхиальной астмой в России: результаты  
международного наблюдательного исследования

**Г.Е. Баймаканова, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев,  
А.С. Контрощиков, А.С. Белевский**   
Клинико-морфологические особенности поражения  
легких в отдаленные сроки после перенесенного  
SARS-CoV-2

**А.В. Будневский, Е.С. Овсянников,  
С.Н. Авдеев, О.Н. Чопоров, С.Н. Фейгельман,  
А.В. Максимов**  
Роль спектрального анализа звуков кашля  
в диагностике COVID-19

**О.О. Салагай, Г.М. Сахарова, Н.С. Антонов**  
Глобальное обследование молодежи 13–15 лет  
о потреблении табака в Российской Федерации:  
динамическое наблюдение 2004–2021 гг.

**Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов**  
Эффективность и безопасность иммунобиологических  
препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой  
в реальной клинической практике

**К.Ф. Тетнев, Т.Н. Бодрова, И.Д. Беспалова,  
А.В. Тетенева**  
Различия в эластических затратах легочной паренхимы  
у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ

**А.А. Фролов, В.Д. Федотов, И.А. Фролов, И.Г. Починка,  
Н.В. Протасова, Г.Н. Коузова, А.С. Мухин,  
К.В. Кузьмичев**  
Влияние хронической обструктивной болезни легких  
на госпитальные исходы чрескожных коронарных  
вмешательств у пациентов с острым коронарным  
синдромом

**Д.Д. Позднякова, Т.А. Бахарева, И.А. Баранова,  
В.Д. Селемир, А.Г. Чучалин**  
Реабилитационная программа постковидного синдрома  
с применением оксида азота и молекулярного водорода

**О.А. Громова, М.В. Филимонова, И.Ю. Торшин,  
Д.Е. Фролова**  
Исследование противоопухолевых эффектов  
гидролизата плаценты человека на культурах  
клеток PC-3, OAW-42, BT-474

## EDITORIAL ARTICLE

**205 Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova,  
Alexander G. Chuchalin**  
Prevention and treatment of COVID-19 based on post-  
genomic pharmacological analysis: Systematic computer  
analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19

## ORIGINAL ARTICLES

**212 Zaurbek R. Aisanov, Oksana M. Kurbacheva,  
Alexander V. Emelyanov, Galina L. Ignatova,  
Lindsey Teichman, Janina Yu. Makarova,  
Sergey V. Fedosenko, Rafael Alfonso, Tamer Elfishawy**   
Burden and management of severe asthma in Russia: results  
from international observational study

**218 Gulsara E. Baimakanova, Maria V. Samsonova,  
Andrey L. Chernyaev, Andrey S. Kontorshchikov,  
Andrey S. Belevskiy**   
Clinical and morphological features of lung injury long-term  
after SARS-CoV-2 recovery

**228 Andrey V. Budnevsky, Evgeny S. Ovsyannikov,  
Sergey N. Avdeev, Oleg N. Choporov, Sofya N. Feigelman,  
Alexey V. Maksimov**  
The role of spectral analysis of cough sounds in the diagnosis  
of COVID-19

**233 Oleg O. Salagay, Galina M. Sakharova, Nikolay S. Antonov**  
Global study on tobacco use among youth 13–15 years old  
in the Russian Federation: dynamic surveillance  
2004–2021

**240 Galina R. Sergeeva, Alexander V. Emelyanov**  
Effectiveness and safety of biological therapy in patients with  
severe asthma in a real clinical practice

**246 Konstantin F. Tetenev, Tamara N. Bodrova,  
Inna D. Bepalova, Anna V. Teteneva**  
Differences in the elastic work of breathing of the pulmonary  
parenchyma in patients with bronchial asthma and COPD

**253 Alexey A. Frolov, Vasily D. Fedotov, Igor A. Frolov,  
Ilya G. Pochinka, Natalia V. Protasova, Galina N. Kouzova,  
Aleksey S. Mukhin, Kirill V. Kuzmichev**  
Influence of chronic obstructive pulmonary disease  
on hospital outcomes of percutaneous coronary interventions  
in patients with acute coronary syndrome

**260 Darya D. Pozdnyakova, Tatiana A. Bakhareva,  
Irina A. Baranova, Victor D. Selemir,  
Alexander G. Chuchalin**  
Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome  
with the use of nitric oxide and molecular hydrogen

**266 Olga A. Gromova, Marina V. Filimonova,  
Ivan Yu. Torshin, Daria E. Frolova**  
Study of antitumor effects of human placenta hydrolysate  
on PC-3, OAW-42, BT-474 cell cultures

**С.А. Карпищенко, М.А. Рябова, О.М. Колесникова, М.Ю. Улупов**  
 Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС

**А.У. Сабитов, Д.А. Лиознов, К.В. Жданов, Е.П. Тихонова, Е.В. Эсауленко, П.В. Сорокин**  
 Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамиловир для профилактики COVID-19

\*\*\*

**Ю.Г. Самойлова, Д.В. Подчиненова, М.В. Матвеева, О.А. Олейник, А.Е. Станкова, Д.А. Кудлай, А.А. Мазурина, Ю.Д. Пак, М.И. Харахулах**  
 Особенности течения сахарного диабета 2-го типа и его фармакотерапии у амбулаторных пациентов

## ОБЗОРЫ

**С.Н. Авдеев, И.В. Леценко, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов, А.С. Белевский, С.И. Овчаренко, А.В. Емельянов, А.И. Синопальников, Е.И. Шмелев, А.Г. Чучалин, от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ**  
 Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы

**Е.И. Щепихин, Е.И. Шмелев, А.Э. Эргешов**  
 Фиброз легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции: версии и контраргументы

**А.Ю. Петухова, А.С. Громов, Р.В. Соловьев, С.Г. Филиппова, Э.Р. Прокопьева**  
 Эозинофилия крови у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом, получающих лечение дупилумабом

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**В.И. Бородулин, Е.Н. Банзельюк, А.В. Тополянский**  
 О становлении отечественной пульмонологии: формирование учения о болезнях легких (1-я половина XX века)

## ОШИБКИ

**Е.Е. Петряйкина, Н.А. Маянский, Е.С. Дёмина, И.В. Карамышева, К.А. Горст, А.В. Тимофеев**   
 Ошибка в статье «Проведение исследований по месту нахождения пациента: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II» (DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202522)

**273 Sergey A. Karpishchenko, Marina A. Ryabova, Olga M. Kolesnikova, Mikhail Yu. Ulupov**  
 Antibacterial therapy for acute streptococcal tonsillopharyngitis: results of a randomized comparative clinical trial with amoxicillin + clavulanic acid EXPRESS

**280 Alebai U. Sabitov, Dmitry A. Lioznov, Konstantin V. Zhdanov, Elena P. Tihonova, Elena V. Esaulenko, Pavel V. Sorokin**  
 Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19

\*\*\*

**286 Iuliia G. Samoiloova, Daria V. Podchinenova, Mariia V. Matveeva, Oxana A. Oleynik, Anastasia E. Stankova, Dmitry A. Kudlay, Anastasiia A. Mazurina, Iuliia D. Pak, Marina I. Kharakhulah**  
 Features of type 2 diabetes mellitus and its pharmacotherapy in outpatients

## REVIEWS

**292 Sergey N. Avdeev, Igor V. Leshchenko, Zaurbek R. Aisanov, Vladimir V. Arkhipov, Andrey S. Belevskiy, Svetlana I. Ovcharenko, Alexander V. Emelyanov, Alexander I. Sinopalnikov, Evgene I. Shmelev, Alexander G. Chuchalin, on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD**  
 New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift

**298 Evgeniy I. Shchepikhin, Evgene I. Shmelev, Atadzhan E. Ergeshov**  
 Pulmonary fibrosis after a new coronavirus infection – versions and controversies

**303 Anna Yu. Petukhova, Aleksey S. Gromov, Robert V. Solovyov, Svetlana G. Filippova, Elmira R. Prokopiya**  
 Blood eosinophilia in patients with severe bronchial asthma and chronic polypous rhinosinusitis treated with dupilumab

## HISTORY OF MEDICINE

**309 Vladimir I. Borodulin, Egor N. Banzelyuk, Aleksey V. Topolyanskiy**  
 On the formation of Russian pulmonology: the development of the doctrine of lung diseases (first half of the 20th century)

## ERRATUM

**312 Elena E. Petryaykina, Nikolay A. Mayanskiy, Elena S. Demina, Irina V. Karamysheva, Kseniya A. Gorst, Alexei V. Timofeev**   
 Erratum in "Point-of-Care Blood Glucose Testing: Post-Market Performance Assessment of the Accu-Chek Inform II Hospital-Use Glucose Meter" (DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202522)

# Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгеномного фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19

И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>✉1</sup>, А.Г. Чучалин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“ Российской академии наук», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Пандемия COVID-19 указала на насущные проблемы в методологии биомедицинских исследований. Стало очевидно, что быстрая и эффективная разработка средств лечения «новых» вирусных инфекций невозможна без координации междисциплинарных исследований и углубленного анализа данных, получаемых в рамках постгеномной парадигмы. Представлены результаты систематического компьютерного анализа 290 тыс. научных статей по COVID-19 с акцентом на результаты постгеномных исследований SARS-CoV-2. Показана бесперспективность сверхупрощенного подхода, в котором рассматривается только один «наиважнейший белок-рецептор», только один «ключевой ген вируса» и т.п. Постгеномные технологии позволят находить информативные биомаркеры тяжелого течения коронавирусной инфекции, в том числе основанные на комплексных нарушениях иммунитета, ассоциированных с COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусы, иммунитет, системная биология, биоинформатика, интеллектуальный анализ данных

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгеномного фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(3):205–211. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202635

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: Systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19

Ivan Yu. Torshin<sup>1</sup>, Olga A. Gromova<sup>✉1</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

The COVID-19 pandemic has highlighted pressing challenges in biomedical research methodology. It has become obvious that the rapid and effective development of treatments for “new” viral infections is impossible without the coordination of interdisciplinary research and in-depth analysis of data obtained within the framework of the post-genomic paradigm. Presents the results of a systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19, with an emphasis on the results of post-genomic studies of SARS-CoV-2. The futility of the overly simplified approach, which considers only one “most important receptor protein”, only one “key virus gene”, etc., is shown. It is shown how post-genomic technologies will make it possible to find informative biomarkers of severe coronavirus infection, including those based on complex immune disorders associated with COVID-19.

**Keywords:** coronaviruses, immunity, systems biology, bioinformatics, data mining

**For citation:** Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG. Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: Systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):205–211. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202635

## Введение

В 2019 г. мир столкнулся с неизвестной ранее инфекцией – атипичной пневмонией COVID-19. *Практические врачи*, спасавшие жизни тысяч пациентов, достаточно быстро поняли, что необходимо не только тормозить развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), используя для этого весь арсенал современной фармакопеи, но и профилировать не менее опасные последствия инфицирования SARS-CoV-2 – эндотелиопатию, нарушения

мукозального иммунитета, тромбофилию и др. (прежде всего посредством применения противовоспалительных и антиагрегантных/антикоагулянтных препаратов). Какой же научный вклад внесли современные *фундаментальные* исследования в лечение пациентов с COVID-19?

В статье показано, что в ходе фундаментальных постгеномных исследований получены оригинальные результаты, которые *могли бы быть использованы* для существенного повышения эффективности и безопасности

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

<sup>✉</sup>Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН

Ivan Yu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

терапии COVID-19. Однако подавляющее большинство установленных в результате этих исследований научных фактов было проигнорировано.

Коронавирусная пандемия стала стресс-тестом не только для систем здравоохранения различных стран, но и для «стандартных» подходов к поиску лекарств. Оказалось, что поиск эффективных и безопасных фармакологических подходов к лечению COVID-19 существенно затруднен в рамках так называемого «рационального дизайна лекарств». В рамках такого редуционистского дизайна 70-летней давности находят, во-первых, «самый главный» таргетный белок для того или иного заболевания. Во-вторых, ищут молекул-кандидатов, модулирующих активность именно этого белка (как правило, это ингибиторы). В-третьих, проводят «батарею» экспериментальных и клинических исследований, которые позволяют оценить специфическую эффективность и побочные эффекты молекул-кандидатов *in vitro*, *in vivo*, *in clinico*. Обычно все эти исследования проводят в течение 5–10 лет [1].

Однако данная методология полностью бессмысленна, если нет одного «самого важного» таргетного белка. Кроме того, она противоречит современной научно-исследовательской парадигме постгеномной биологии, которая нацелена не на исследование отдельных генов и белков, а на исследование всего комплекса сложных взаимодействий генома (совокупность всех генов организма), транскриптома (совокупность всех мРНК транскриптов генов), протеома (совокупность всех белков), метаболома (совокупность всех метаболитов), реактома (совокупность всех химических реакций), микробиома (совокупность всех бактерий-симбионтов), вирома (совокупность всех вирусов-комменсалов). Иначе говоря, постгеномная парадигма подчеркивает важность воздействия молекулы-кандидата или лекарства не на какой-то один таргетный ген или белок, а на весь геном, протеом, транскриптом, метаболом, реактом и др. [2].

Такова постгеномная парадигма разработки лекарств и фармакотерапии. В реальности вместо того чтобы сделать четкий упор на комплексный постгеномный подход (который активно развивается последние 20 лет), через мировые массмедиа (МММ) велась пропаганда, не имеющая никакого отношения к научным исследованиям.

Например, некий эксперт заявил о потенциально «высокой эффективности» хлорохиновых производных для терапии COVID-19, и эта новость обожала все МММ. Однако практически все инициированные клинические исследования были остановлены вследствие выраженных токсических эффектов у пациентов с COVID-19, в том числе гепатотоксичности и кардиотоксичности [3]. В рамках постгеномного подхода проблема выявления потенциальных побочных эффектов решается еще на стадии анализа протеома, что позволяет выбирать для клинических исследований намного более достойные молекулы-кандидаты [4].

Затем в МММ распространялся контент о «самом важном белке-рецепторе» коронавируса SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающем ферменте (АПФ) человека (ген ACE2). Действительно, в отдельных предварительных исследованиях было предположено, что АПФ может являться рецептором коронавирусных частиц. Из этого делались выводы «экспертов», что необходимо отменить ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл и др.) для «снижения риска инфицирования». Однако постгеномные исследования показали, что АПФ является всего лишь одним из сотен белков, с которыми взаимодействует коронавирус SARS-CoV-2 (см. далее). Хорошо, что возобладало экспер-

тное мнение о том, что роль АПФ как рецептора SARS-CoV-2 не дает никаких научных оснований для отмены препаратов-ингибиторов АПФ при COVID-19 [5].

Можно привести десятки примеров подобного рода, показывающих неэффективность шаблонного мышления для решения проблем, связанных с терапией и профилактикой COVID-19 (использование хелаторов железа, непроверенных и высокотоксичных противовирусных препаратов, игнорирование необходимости поддержки систем врожденного иммунитета и т.п.). Напротив, в контексте постгеномной парадигмы исследований рождаются эффективные решения, основанные не на устаревших шаблонах, а на результатах интеллектуального анализа сложных данных, собираемых в ходе исследований генома, транскриптома, протеома, метаболома, реактома, микробиома и вирома человека.

В работе систематизированы результаты постгеномных исследований COVID-19. Сначала рассмотрены результаты систематического компьютерного анализа 290 тыс. научных статей по COVID-19, осуществленного методами искусственного интеллекта. Показано, как постгеномные технологии позволяют находить информативные биомаркеры тяжелого течения коронавирусной инфекции.

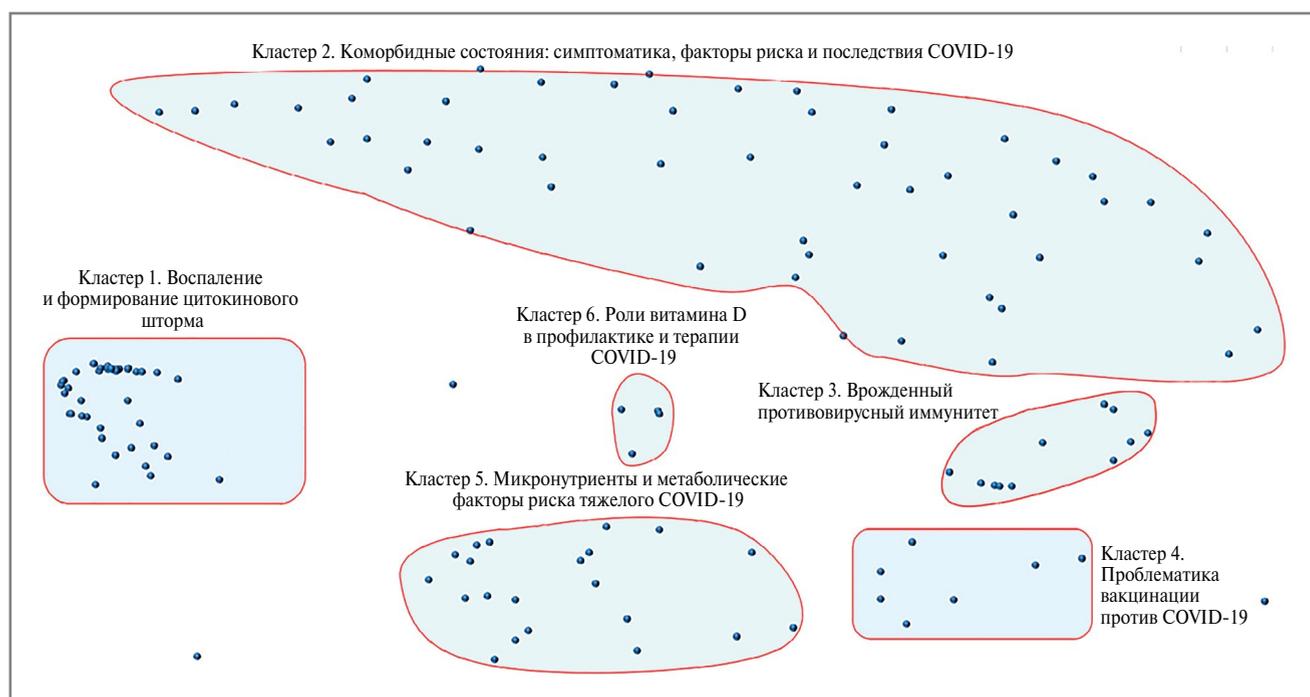
### Систематический компьютерный анализ 290 тыс. научных статей по COVID-19

Применение постгеномных технологий неразрывно связано с анализом больших данных. Поэтому мы осуществили систематический компьютерный анализ всего массива публикаций зарубежной и отечественной научной литературы по коронавирусу SARS-CoV-2 (290 024 публикации в базе данных биомедицинских публикаций PubMed) и другим коронавирусам (16 тыс. публикаций).

Данный анализ проведен с использованием современных методов анализа больших данных (см. ресурс [www.bigdata-mining.ru](http://www.bigdata-mining.ru)), развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [6, 7]. В качестве контрольной выборки использовались 310 тыс. публикаций, случайно выбранных из 715 223 найденных по запросу «Humans [MESH Terms] AND therapeutic use [MESH Terms] AND (Female [MESH Terms] OR Male [MESH Terms]) AND (Middle Aged [MESH Terms] OR Aged [MESH Terms] OR Adult [MESH Terms]) NOT COVID-19».

Полные результаты этого крупномасштабного анализа научной литературы по коронавирусам опубликованы в работе И.Ю. Торшина и соавт. [6]. Вкратце: выделены 142 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по COVID-19/SARS-CoV-2 от контрольной сформирована карта молекулярной патофизиологии COVID-19, на которой термины сгруппированы в 6 терминологических кластеров (рис. 1).

Первые два кластера терминов указывают на тактический (кластер 1) и стратегический (кластер 2) подходы к профилактике и терапии COVID-19. Формирование так называемого цитокинового шторма является характерной особенностью COVID-19, приводящей к тяжелому течению заболевания, к острой респираторной недостаточности (I96.0), так что тактически важным является быстрое купирование цитокинового шторма. Широчайший круг молекулярных механизмов острого воспаления при COVID-19 [интерлейкин (ИЛ) 1 GO:0004909, CCL2 GO:0035715, ИЛ-6 GO:0070104, интерферон (ИФН)  $\gamma$  GO:1902715, фактор некроза опухоли  $\alpha$  GO:0043120, усиление адгезии и активации лейкоцитов, пироптоз лимфо-



**Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая карту молекулярной патофизиологии COVID-19.** Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов).

*Примечание.* Наиболее информативные термины, соответствующие точкам на диаграмме, выделены в тексте курсивом. Полная версия диаграммы с названиями индивидуальных точек доступна по запросу.

**Fig. 1. Metric diagram showing a map of the molecular pathophysiology of COVID-19.** The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the joint occurrence of the terms in the studied sample of publications (the closer the two arbitrary points, the more common the joint use of the two corresponding terms).

цитов, инфламмосома NLRP3, сигнальные каскады *mTOR*, нуклеарный фактор каппа-би (*NF-κB*), простагландины и др.] указывает на необходимость использования различных способов купирования острого воспаления.

Не менее важно для эффективного лечения COVID-19 компенсировать **коморбидные патологии** (кластер 2): повреждение печени, тканей сердца, кардиомиопатии, острый миокардит, тромбоз, эндотелиальную дисфункцию, синдром активации макрофагов, миопатии, эссенциальную гипертензию, острую почечную недостаточность, гематологические, неврологические и психиатрические расстройства, дисбактериоз кишечника.

Термины в кластерах 3 и 4 соответствуют публикациям по врожденному и приобретенному иммунитету против коронавируса. Для терапии тяжелого течения COVID-19 (кластер 5) используют кортикостероиды (*ответ на кортизол*), а профилактика тяжелого течения COVID-19 нуждается в повышении обеспеченности организма витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, фолатами (*тетрагидрофолат*, катаболизм гомоцистеина), магнием, молибден-зависимым кофактором *тетрагидриобиптерин* (GO:0006729) и *омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами* (GO:0033559). Среди антикоронавирусных микронутриентов витамин D<sub>3</sub> (кластер 6) играет существенную роль в профилактике и терапии COVID-19: число публикаций по взаимосвязи витамина D<sub>3</sub> с течением COVID-19 (*n*=1332) превышает число публикаций по всем остальным витаминам, вместе взятым, и COVID-19; *n*=911 [8].

Постгеномные исследования играют важную роль в этом комплексе, позволяя выявлять биомаркеры тяжелого течения COVID-19, в том числе комплекс ассоциированных с COVID-19 нарушений иммунитета, взаимодействия протеомов коронавируса и человека, оценивать перспективы фармакотерапии COVID-19 имеющимися лекарствами и перспективными молекулами, выявлять перспективные микронутриентные регуляторы протеома, микробиома и виroma человека.

### Верифицированные биомаркеры тяжелого течения COVID-19

В результате проведения крупных клинико-эпидемиологических исследований выявлен комплекс биомаркеров тяжелого течения COVID-19. Помимо гипоксемии и *высокой вирусной нагрузки SARS-CoV-2* в слизистой носоглотки с повышенным риском тяжелых форм COVID-19 ассоциированы *метаболические показатели* (метаболический и респираторный ацидоз, низкий pH мочи, азот мочевины в крови, глюкоза и лактат в крови, гипокальциемия, уровни оксида азота II – см. следующий раздел), повышенные уровни «сердечных» белков (креатинкиназы, креатинфосфокиназы, белков тропонин-I и тропонин-T), *показатели повреждения органов* (уровни лактатдегидрогеназы, гидроксипурилатдегидрогеназы, протеинурия, гипоальбуминемия), *показатели ускоренного тромбообразования, воспаления* (скорость оседания эритроцитов, гиперферритинемия, уровни хемокина CXCL16, прокальцитонина,

С-реактивного белка, соотношение ИЛ-6/лимфоциты), железододефицитной анемии, функции печени, уровни форменных элементов крови, стероидов и микронутриентов – селена, цинка, витаминов А и D [6]. Например, в исследовании 5643 пациентов наиболее информативными предикторами тяжелого течения заболевания были гиперферритинемия, гипокальциемия, легочная гипоксия, гипоксемия, метаболический и респираторный ацидоз, низкий рН мочи и высокий уровень лактатдегидрогеназы [9].

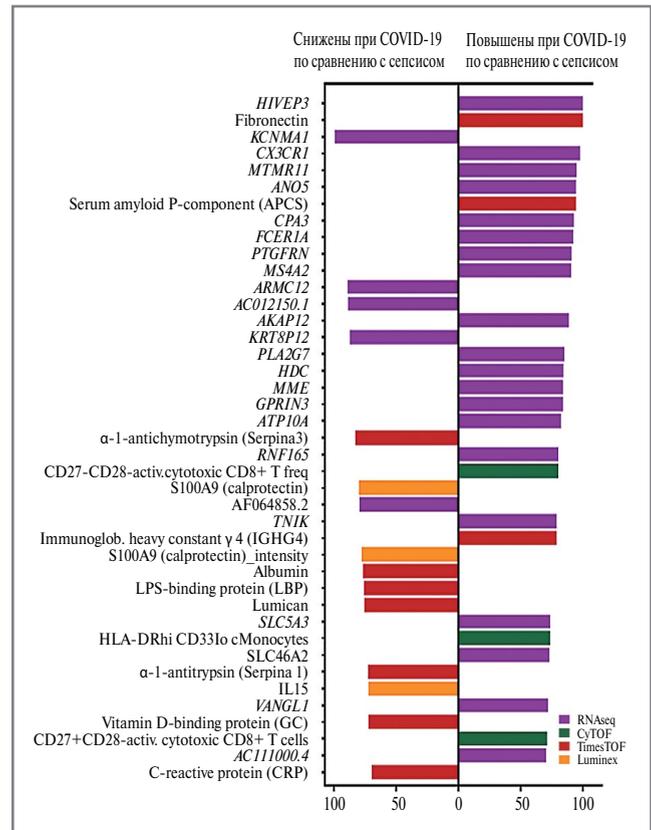
Сравнительный протеомный анализ уровней 893 белков плазмы крови от 50 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и от 50 пациентов с легкой и средней тяжестью заболевания показал, что 375 белков по-разному экспрессируются в плазме пациентов с тяжелой формой COVID-19. В результате анализа данных выделены сигнатуры 12 белков плазмы и 7 общеизвестных биохимических анализов, которые могут быть использованы как эффективные предикторы риска тяжести COVID-19 и выживаемости пациентов [10].

В результате применения транскриптомных и протеомных технологий получен атлас крови пациентов с различной степенью тяжести COVID-19, позволивший выявить комплекс биомаркеров тяжести течения COVID-19. В качестве контроля взяты группы здоровых добровольцев, пациентов с гриппом или с сепсисом. Отличительными признаками тяжести COVID-19 являются уровни различных видов лейкоцитов, их воспалительных медиаторов (в том числе белков острой фазы), особенности метаболизма и коагуляция крови. В частности, уровни белков протеома плазмы крови позволяют не только фенотипировать группы пациентов, но и предсказывать тяжесть и исход COVID-19, которые ассоциированы, прежде всего, с различиями в численности различных популяций иммунных клеток [11].

Установлены транскриптомные сигнатуры ответа организма на инфекцию COVID-19. Среди генов, экспрессия которых коррелировала с тяжестью заболевания и количеством лейкоцитов различных типов, были гены, вовлеченные в дегрануляцию нейтрофилов (повышение в 4,2 раза), каскад передачи сигналов PD-1 (в 22 раза, что соответствует истощению лимфоцитов), антимикробные пептиды (в 10,8 раза), каскад свертывания крови (в 10,6 раза), передачу сигналов ИФН (в 11 раз), в том числе гены врожденного противовирусного иммунитета (*IFI1-3*, *IFI6*, *IFI44*, *IFIT3* и *OAS1/2/3*). Экспрессия генов цинковых пальцев *ZNF*, *IRF2* и *IL16* ниже при COVID-19 и гриппе по сравнению со здоровыми добровольцами. Транскриптомный анализ отдельных клеток показал, что большая тяжесть COVID-19 соответствовала повышенной экспрессии генов передачи сигналов MTOC1 и окислительного фосфорилирования в мононуклеарных фагоцитах, Т-клетках, NK-клетках, плазмобластах и белках сигнального пути IL2/STAT5 в Т-лимфоцитах.

Анализ протеома плазмы крови показал, что с тяжестью COVID-19 коррелировали уровни белков острой фазы, метаболические процессы и маркеры повреждения тканей, в том числе признанные биомаркеры воспаления (SAA1, SAA2 и СРБ), компоненты комплемента, атакующего мембраны бактерий (C5, C6, C9, CFB), белки, участвующие в формировании амилоида (ингибиторы протеаз SERPINA3, SERPINA1, ITIH3, Р-компонент амилоида сыворотки APCS), и др. Интеллектуальный анализ полученных данных позволил выделить наиболее информативные предикторы тяжести COVID-19 (рис. 2) [11].

Метаболомный анализ показал, что у пациентов с COVID-19 повышены уровни стероидных гормонов, кинуренинов и снижены уровни сфинголипидов. Накопление



**Рис. 2. Предикторы для различия сепсиса и COVID-19, включающие белки плазмы крови, результаты секвенирования общей РНК цельной крови, цитометрических показателей.** RNAseq, CyTOF, TimsTOF, Luminex – различные методы секвенирования мРНК.

**Fig. 2. Predictors for distinguishing between sepsis and COVID-19, including plasma proteins, results of whole blood total RNA sequencing, and cytometric parameters.** RNAseq, CyTOF, TimsTOF, and Luminex are various methods for mRNA measuring.

прогестерона, андрогенов и эстрогенов может способствовать активности макрофагов. При COVID-19 значительно повышены глицерофосфолипиды и насыщенные жирные кислоты (например, арахидоновая кислота), а уровни холина снижены [12].

### Оксид азота II – и биомаркер, и терапевтическое средство?

Эндотелиальная дисфункция, возникающая у пациентов с COVID-19, сопровождается нарушениями обмена оксида азота II (NO) – двухатомной молекулы, вовлеченной в работу белков сигнальных каскадов (например, гуанилатциклаз) и являющейся биологическим маркером бронхиальной астмы, легочной гипертензии, первичной цилиарной дискинезии реснитчатого эпителия. NO важен для регуляции функции эндотелия, оказывает влияние на адаптацию органов дыхания и организма человека к температуре окружающей среды, сухому и влажному воздуху и к инфекциям [13]. В нескольких постгеномных исследованиях показано, что NO может быть полезным биомаркером для оценки состояния пациентов с COVID-19, а ингаляции NO улучшают оксигенацию крови у пациентов с тяжелым течением заболевания.

**Метаболический анализ** образцов сыворотки и мочи от пациентов с длительным COVID-19 ( $n=124$ ) и от пациентов в группе контроля (выздоровевшие от COVID-19,  $n=24$ ) включил исследования концентраций аминокислот, их посттрансляционных модификаций, метаболитов NO (в том числе нитрита). Экскреция лизина и его метаболита 5-гидроксилизина положительно коррелировала с заболеваемостью COVID-19 ( $r=0,306$ ;  $p=0,00027$ ) и с болью в горле ( $r=0,302$ ;  $p=0,0003$ ). Концентрация нитрита в сыворотке была ниже при длительном COVID-19 ( $1,96 \pm 0,92$  мкМ, контроль –  $2,56 \pm 1,08$  мкМ), что свидетельствует об изменении синтеза NO в эндотелии, и была обратно пропорциональна симптомам тревоги –  $r=-0,293$ ;  $p=0,0003$  [14]. У пациентов с COVID-19 на фоне артериальной гипертензии и/или ожирения концентрации метаболитов NO в крови достоверно ниже, что указывает на повышенную восприимчивость таких пациентов к развитию тяжелой формы коронавирусной инфекции [15]. Воспаление дистальных отделов легких коррелирует с *альвеолярной концентрацией NO, которая является биомаркером тяжелого течения COVID-19 и долгосрочного развития легочного фиброза* [16].

**Ингаляции NO** давно используют в терапии ОРДС различной этиологии. Ответ на NO-терапию ассоциирован с исходно более высоким сердечным выбросом, уровнем системного воспаления и индекса оксигенации  $PaO_2/FiO_2$ , но не с этиологией ОРДС [17, 18]. При условии, что адекватно выбрана индивидуальная дозировка при ингаляции NO, может отмечаться не только увеличение оксигенации крови, но и ингибирование цитокинового шторма [19].

Постгеномное исследование, включившее транскриптомные, протеомные и реактомные данные, позволило охарактеризовать несколько групп лекарств-кандидатов для фармакотерапии COVID-19, включая гидрокортизон, бетаметазон, эстроген, симвастатин, полифенол куркумин, витамины А, D, цинк и NO [20]. Ингаляции NO полезны в тяжелых случаях ОРДС, вызванных COVID-19 ( $n=16$ ). Применение NO в дозе 20 ppm в течение 3–4 дней показало достоверное увеличение значений индекса оксигенации  $PaO_2/FiO_2$ ;  $p<0,05$  [21]. Ингаляции NO (1–6 сут при дозе 7–13 ppm) улучшали состояние пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, на фоне хронических патологий ( $n=300$ , 22,3% женщин). Через 6 ч терапии NO у 32 (52%) человек больше не отмечалось рефрактерной ОРДС и в 5 раз снизилась смертность – отношение шансов 0,23, 95% доверительный интервал 0,06–0,89;  $p=0,03$  [22].

### Нарушения иммунитета, ассоциированные с COVID-19

Нарушения иммунитета, в том числе мукозального, – характерная особенность COVID-19. Дисфункция иммунного ответа у пациентов с COVID-19 влияет на тяжесть течения заболевания. Системно-биологический анализ различных типов иммунных клеток позволил выявить различия в состоянии иммунитета пациентов с COVID-19 ( $n=76$ ) и здоровых контролей ( $n=69$ ). При тяжелом COVID-19 отмечается *снижение экспрессии лейкоцитарного антигена HLA-DR миелоидными клетками, нарушение передачи сигналов белка mTOR и выработки ИФН-I плазмитоидными дендритными клетками*. Передача сигналов по каскаду mTOR опосредует выработку ИФН-I, так что нарушения активности mTOR приводят к снижению выработки ИФН у пациентов с COVID-19 [23]. Наиболее важными признаками, позволяющими отличать иммунные профили здоровых и инфицированных людей, были частота плазмобластов (лимфоцитарные плазмциты), эф-

фекторных Т-лимфоцитов и уровни биомаркеров, связанных с сигнальными белками mTOR, NF- $\kappa$ B, STAT1 [23].

Как можно более раннее определение индивидуального характера иммунной дисфункции при COVID-19 важно для *персонализированной терапии*. Иммунное профилирование (около 200 показателей) пациентов, госпитализированных с COVID-19 ( $n=125$ ), выявило 3 иммунотипа COVID-19. *Иммунотип-1* показал сильную активацию Т-лимфоцитов CD4+, недостаток фолликулярных Т-хелперов, активированных Т-лимфоцитов CD8+ и был ассоциирован с *более тяжелым течением заболевания*. *Иммунотип-2* характеризовался меньшей активацией Т-лимфоцитов CD4+ и пролиферацией В-клеток памяти и не был ассоциирован с тяжестью заболевания. В *иммунотипе-3* отсутствовали избыточные Т- и В-клеточные ответы, что соответствует более легкому течению заболевания [24].

Крупномасштабное исследование состояния транскриптома в индивидуальных клетках различных типов ( $n=1\ 460\ 000$ ), взятых от пациентов с COVID-19, позволило охарактеризовать нарушения иммунного ответа при COVID-19 и механизмы формирования цитокинового шторма на молекулярном уровне. Молекулы РНК SARS-CoV-2 обнаружены в различных типах эпителиальных и иммунных клеток, что сопровождалось резкими изменениями транскриптомного профиля этих клеток [25].

В частности, экспрессия генов аннексина A1 (ANXA1), формилпептидного рецептора FPR1, кальпротектина S100A9, кальгранулина S100A8 и упоминаемого выше **голл-подобного рецептора TLR4** существенно различалась в клетках от пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени. При этом каждый гиперовоспалительный подтип лейкоцитов экспрессировал специфические цитокины. Например, *макрофаги c2-CCL3L1* экспрессировали CCL8, CXCL10/11 и ИЛ-6. *Нейтрофилы* отличались по экспрессии цитокинов TNFSF13B, CXCL8, FTH1, CXCL16 и др. Для гиперовоспалительных подтипов *моноцитов c1-CD14/CCL* характерны высокие уровни экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , CCL20, CXCL2, CXCL3, CCL3, CCL4, HBEGF и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [25].

Снижение риска формирования цитокинового шторма при COVID-19 следует осуществлять различными противовоспалительными средствами, отвечающими патофизиологии индивидуальных пациентов. Помимо фармакологических средств (нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды, противовирусные препараты и др.), используемых для лечения COVID-19 в острой фазе, применимы *витамин С* [26], *витамин D<sub>3</sub>*, ингибиторы NF- $\kappa$ B *хондроитина сульфат* и *глюкозамина сульфат* [27].

### Закключение

Пандемия COVID-19 указала на необходимость пересмотра стандартного подхода к созданию новых лекарств, который подразумевает десятилетия поиска и апробации молекул-кандидатов на отдельных таргетных белках. Повсеместное введение высокопроизводительных экспериментальных и вычислительных постгеномных технологий позволяет оперативно проводить комплексный анализ патофизиологии *любого* инфекционного процесса, причем у индивидуальных пациентов. В работе показано, как систематический компьютерный анализ 290 тыс. научных статей по COVID-19 позволил выявить постгеномные исследования, указавшие на верифицированные биомаркеры тяжелого течения COVID-19, NO как биомаркер и терапевтическое средство и на нарушения иммунитета, ассоциированные с COVID-19.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект №23-21-00154 «Разработка методов прогноза свойств фармакологических препаратов по их молекулярной структуре с помощью теории топологического анализа хемографов»), ФИЦ ИУ РАН.

**Funding source.** The work was supported by a grant of the Russian Science Foundation (project No. 23-21-00154 “Development of methods for predicting the properties of pharmacological preparations based on their molecular structure using the theory of topological analysis of chemographs”), Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences..

*От редакции:* статья публикуется в качестве дискуссионной, мнение редакции может отличаться от мнения авторов.

### Список сокращений

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
ИЛ – интерлейкин  
ИФН – интерферон  
МММ – мировые массмедиа

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
NF-κB – нуклеарный фактор каппа-би  
NO – оксид азота II

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Torshin IYu. Bioinformatics in the Post-Genomic Era: The Role of Biophysics. New York: Nova Biomedical Books, 2006.
- Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine (Bioinformatics in the Post-Genomic Era). Ed. OA Gromova. New York: Nova Biomedical Books, 2009.
- Peng H, Chen Z, Wang Y, et al. Systematic Review and Pharmacological Considerations for Chloroquine and Its Analogs in the Treatment for COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020;11:554172. DOI:10.3389/fphar.2020.554172
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактивный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021;14(2):191-211 [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Zhuravlev YuI. Chemoreactome Screening of Pharmaceutical Effects On SARS-CoV-2 and Human Virome to Help Decide on Drug-Based COVID-19 Therapy. *Farmakoekonomika. Sovremennaiia Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologia.* 2021;14(2):191-211 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078
- Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension.* 2020;75(6):1382-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавируса. Вчера, сегодня, завтра. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2023 [Torshin IYu, Gromova OA. Mikronutrienty protiv koronavirusov. Vchera, segodnia, zavtra. Pod red. AG Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)].
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2016;26(3):483-96. DOI:10.1134/S1054661816030202
- Griffin G, Hewison M, Hopkin J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):e144-9. DOI:10.7861/clinmed.2021-0035
- Cobre AF, Stremel DP, Noleto GR, et al. Diagnosis and prediction of COVID-19 severity: can biochemical tests and machine learning be used as prognostic indicators? *Comput Biol Med.* 2021;134:104531. DOI:10.1016/j.combiomed.2021.104531
- Al-Nesf MAY, Abdesselem HB, Bensmail I, et al. Prognostic tools and candidate drugs based on plasma proteomics of patients with severe COVID-19 complications. *Nat Commun.* 2022;13(1):946. DOI:10.1038/s41467-022-28639-4
- COvid-19 Multi-omics Blood Atlas (COMBAT) Consortium. A blood atlas of COVID-19 defines hallmarks of disease severity and specificity. *Cell.* 2022;185(5):916-38.e58. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.012
- Shen B, Yi X, Sun Y, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell.* 2020;182(1):59-72.e15. DOI:10.1016/j.cell.2020.05.032
- Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология.* 2018;28(4):503-11 [Chuchalin AG. A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017. *Pulmonologiya.* 2018;28(4):503-11 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511
- Mikuteit M, Baskal S, Klawitter S, et al. Amino acids, post-translational modifications, nitric oxide, and oxidative stress in serum and urine of long COVID and ex COVID human subjects. *Amino Acids.* 2023;55(9):1173-88. DOI:10.1007/s00726-023-03305-1
- Rostamzadeh F, Najafipour H, Yazdani R, et al. Changes in serum levels of apelin and nitric oxide in hospitalized patients with COVID-19: association with hypertension, diabetes, obesity, and severity of disease. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):243. DOI:10.1186/s40001-022-00852-3
- Hua-Huy T, Gunther S, Lorut C, et al. Distal Lung Inflammation Assessed by Alveolar Concentration of Nitric Oxide Is an Individualised Biomarker of Severe COVID-19 Pneumonia. *J Pers Med.* 2022;12(10):1631. DOI:10.3390/jpm12101631
- Штабницкий В.А., Чучалин А.Г. Причины отсутствия ответа на ингаляционный оксид азота у больных острым респираторным дистресс-синдромом. *Вестник современной клинической медицины.* 2014;7(3):39-44 [Shtabnitskiy VA, Chuchalin AG. Causes of non-

- responding to inhaled nitric oxide for respiratory distress-syndrome. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014;7(3):39-44 (in Russian)].
18. Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир С.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. *Пульмонология*. 2022;32(2):216-25 [Truong TT, Shogenova LV, Selemir VD, Chuchalin AG. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):216-25 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225
  19. Mandal SM. Nitric oxide mediated hypoxia dynamics in COVID-19. *Nitric Oxide*. 2023;133:18-21. DOI:10.1016/j.niox.2023.02.002
  20. Barh D, Tiwari S, Weener ME, et al. Multi-omics-based identification of SARS-CoV-2 infection biology and candidate drugs against COVID-19. *Comput Biol Med*. 2020;126:104051. DOI:10.1016/j.combiomed.2020.104051
  21. Bicakcioglu M, Kalkan S, Duzenci D, et al. Inhaled nitric oxide as rescue therapy in severe ARDS cases due to COVID-19 pneumonia: a single center experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(13):6422-8. DOI:10.26355/eurrev\_202307\_33002
  22. Mekontso Dessap A, Papazian L, Schaller M, et al. Inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: treatment modalities, clinical response, and outcomes. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):57. DOI:10.1186/s13613-023-01150-9
  23. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. 2020;369(6508):1210-20. DOI:10.1126/science.abc6261
  24. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al; UPenn COVID Processing Unit. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. DOI:10.1126/science.abc8511
  25. Ren X, Wen W, Fan X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. *Cell*. 2021;184(7):1895-913.e19. DOI:10.1016/j.cell.2021.01.053
  26. Sindel A, Taylor T, Chesney A, et al. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):134-6. DOI:10.1111/ejh.13248
  27. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97 [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2017-3-88-97

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Бремя заболевания и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в России: результаты международного наблюдательного исследования

З.Р. Айсанов<sup>1</sup>, О.М. Курбачева<sup>2</sup>, А.В. Емельянов<sup>3</sup>, Г.Л. Игнатова<sup>4</sup>, Л. Тейхман<sup>5</sup>, Я.Ю. Макарова<sup>3,5</sup>, С.В. Федосенко<sup>6</sup>, Р. Альфонсо<sup>5</sup>, Т. Эльфишави<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

<sup>5</sup>GSK

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить клинико-демографические характеристики и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в России. **Материалы и методы.** В публикации представлены данные российской популяции международного наблюдательного исследования. В Фазу I включены 315 пациентов, 106 (33,6%) из них вошли в Фазу II. Фаза I включала ретроспективный анализ медицинских документов взрослых больных ТБА с оценкой демографических данных, особенностей анамнеза, сопутствующих заболеваний, подходов к терапии и использования ресурсов здравоохранения. Фаза II представляла собой одномоментное исследование, проводимое для оценки контроля заболевания при помощи Теста по контролю над астмой (Asthma Control Test – АСТ) и качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), по Европейскому опроснику оценки качества жизни (EQ-5D-5L). Участников Фазы I включали в Фазу II после подписания информированного согласия.

**Результаты.** Большинство участников имели ожирение ( $n=103$ ; 39,8%) или избыточную массу тела ( $n=94$ ; 36,3%). Самыми частыми сопутствующими заболеваниями оказались сердечно-сосудистые ( $n=217$ ; 71,4%) и хронические заболевания органов дыхания ( $n=198$ ; 68,8%). У 268 (85,1%) пациентов в предыдущие 12 мес отмечалось по меньшей мере одно обострение. Данные о количестве эозинофилов крови доступны у 176 пациентов; у 81,3% из них анализ выполнен однократно в течение 12 мес. Среднее значение последнего зарегистрированного количества эозинофилов крови (SD) составило 161,2 (181,2) клеток на 1 мкл. Уровень общего иммуноглобулина E (IgE) оказался известен у 88 пациентов. Средняя величина последнего значения общего IgE (SD) составила 254,3 (249,7) нг/мл. Лишь у 4,7% участников Фазы II показатели АСТ соответствовали контролируемой БА (сумма баллов >20). У 74,5% сумма баллов АСТ составила ≤15, что предполагало отсутствие контроля. Пациенты также продемонстрировали сниженные показатели качества жизни, ассоциированного со здоровьем. **Заключение.** У большинства больных ТБА отмечены неудовлетворительный контроль заболевания с частыми обострениями, а также значительное число сопутствующих заболеваний. Количество эозинофилов и уровень IgE редко оцениваются в рутинной практике, что может препятствовать подбору фенотип-ориентированной терапии.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, эозинофилы крови, тест по контролю над астмой, качество жизни, опросник EQ-5D-5L. **Для цитирования:** Айсанов З.Р., Курбачева О.М., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Тейхман Л., Макарова Я.Ю., Федосенко С.В., Альфонсо Р., Эльфишави Т. Бремя заболевания и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в России: результаты международного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив.* 2024;96(3):212–217. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202625 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Макарова Янина Юрьевна** – канд. мед. наук, рук. медико-экономического направления GSK, Россия. E-mail: yana.j.makarova@gsk.com

✉ **Janina Yu. Makarova.** E-mail: yana.j.makarova@gsk.com; ORCID: 0000-0002-1102-7618

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Zaurbek R. Aisanov.** ORCID: 0000-0002-4044-674X

**Курбачева Оксана Михайловна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. бронхиальной астмы ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

**Oksana M. Kurbacheva.** ORCID: 0000-0003-3250-0694

**Емельянов Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

**Alexander V. Emelyanov.** ORCID: 0000-0002-8574-6869

**Игнатова Галина Львовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ

**Galina L. Ignatova.** ORCID: 0000-0002-0877-6554

**Тейхман Линси** – биостатистик и эпидемиолог GSK, ОАЭ

**Lindsey Teichman.** ORCID: 0000-0002-2600-9383

**Федосенко Сергей Вячеславович** – д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики и поликинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ

**Sergey V. Fedosenko.** ORCID: 0000-0001-6655-3300

**Альфонсо Рафаэль** – ст. дир. эпидемиологического направления биологических препаратов в респираторной медицине GSK, США

**Rafael Alfonso.** ORCID: 0000-0002-7060-5131

**Эльфишави Тамер** – региональный рук. терапевтического направления специализированной медицинской помощи GSK, ОАЭ

**Tamer Elfshawy.** ORCID: 0009-0001-4307-569X

## Burden and management of severe asthma in Russia: results from international observational study

Zaurbek R. Aisanov<sup>1</sup>, Oksana M. Kurbacheva<sup>2</sup>, Alexander V. Emelyanov<sup>3</sup>, Galina L. Ignatova<sup>4</sup>, Lindsey Teichman<sup>5</sup>, Janina Yu. Makarova<sup>5</sup>, Sergey V. Fedosenko<sup>6</sup>, Rafael Alfonso<sup>5</sup>, Tamer Elfishawy<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Research Center "Institute of Immunology", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

<sup>5</sup>GSK;

<sup>6</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To assess clinical and demographic characteristics of severe asthma (SA) patients and their management in Russian Federation.

**Materials and methods.** This publication provides data for Russian part of population of the international observational study. In Phase I, retrospective analysis of medical records of patients with SA was performed with assessment of clinical and demographic data, medical history, comorbidities, treatment approaches and healthcare utilization. Phase II was a cross-sectional collection of patient-reported outcomes: level of asthma control assessed by ACT (Asthma Control Test) and health-related quality of life (HRQoL) measured using the EQ-5D-5L questionnaire. Phase I patients were enrolled into Phase II if they signed a written consent form.

**Results.** A total of 315 patients were included in Phase I of the study, 106 (33.6%) of them entered Phase II. Majority of study participants were either obese ( $n=103$ ; 39.8%) or overweight ( $n=94$ ; 36.3%). The most common comorbidities were cardiovascular diseases ( $n=217$ ; 71.4%), followed by chronic respiratory diseases ( $n=198$ ; 68.8%). There were 268 (85.1%) patients who had at least one exacerbation during last 12 months. Data for blood eosinophil count were available in 176 patients; 81.3% of them ( $n=143$ ) had only one test in the last 12 months. The mean (SD) last available blood eosinophil count was 161.2 (181.2) cells/mm<sup>3</sup>. Serum Immunoglobulin E (IgE) value was known for 88 patients, and the mean (SD) last measured IgE value was 254.3 (249.7) ng/mL. Only 4.7% of Phase II participants had ACT scores indicative of controlled asthma ( $>20$ ). As much as 74.5% had scores  $\leq 15$  suggesting uncontrolled disease. Most patients also had impaired HRQoL.

**Conclusion.** Most SA patients had poor disease control with frequent exacerbations and high number of comorbidities. Blood eosinophils and IgE level measurements were not evaluated routinely which might be a barrier for appropriate phenotyping and treatment selection.

**Keywords:** severe asthma, blood eosinophils, Asthma Control Test, ACT, HRQoL, EQ-5D-5L

**For citation:** Aisanov ZR, Kurbacheva OM, Emelyanov AV, Ignatova GL, Teichman L, Makarova JaYu, Fedosenko SV, Alfonso R, Elfishawy T. Burden and management of severe asthma in Russia: results from international observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):212–217. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202625

### Введение

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) – это БА, которая требует применения высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с дополнительными препаратами для контроля симптомов, включая системные ГКС (СГКС) для предотвращения неконтролируемого течения, или астма, не поддающаяся контролю, несмотря на указанную терапию [1–4]. ТБА значительно ограничивает трудоспособность как пациентов, так и их родственников [5], и на ее долю приходится примерно 50% всех расходов системы здравоохранения, связанных с астмой [6–9].

**Целью исследования** стало изучение принципов ведения больных ТБА в России с оценкой демографических и клинико-лабораторных характеристик, а также особенностей использования ресурсов здравоохранения.

### Материалы и методы

Многоцентровое наблюдательное одномоментное исследование проводилось в России, Саудовской Аравии, Кувейте и Объединенных Арабских Эмиратах. В данной публикации приведены данные российской популяции.

В рамках Фазы I (ретроспективный анализ) изучены медицинские карты пациентов, наблюдавшихся в 12 центрах России с 1 января 2016 г. до визита инициации в период с 31 мая по 10 августа 2018 г. В реестр включались все пациенты в возрасте  $\geq 21$  года с диагнозом ТБА, которую определяли по критериям Американского общества торакальной медицины и Европейского респираторного общества [4, 10]. Исследователи фиксировали данные о течении заболевания и проводимой терапии, количество обострений и госпитализаций в течение 12 мес до визита

инициации, а также лабораторные показатели, в том числе количество эозинофилов крови, уровень общего иммуноглобулина E (IgE) и данные спирометрии.

Обострение БА определяли как событие, которое требовало применения СГКС или приводило к госпитализации, обращению в отделение неотложной помощи, проведению искусственной вентиляции легких или удвоению дозы систематически применяемых пероральных ГКС.

Участники Фазы I, подписавшие информированное согласие, включены в Фазу II (одномоментное исследование). В Фазе II пациенты заполняли Тест по контролю над астмой (ACT) и Европейский опросник для оценки качества жизни (EQ-5D-5L) и для определения качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL).

### Статистический анализ

Данные анализировались с использованием описательной статистики. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SAS 9.4 (Институт SAS, штат Северная Каролина, США).

### Результаты

Скрининг для Фазы I прошли 392 пациента; 315 включены в исследование, 77 не соответствовали критериям включения; 106 (33,7%) пациентов дали согласие на участие в Фазе II.

Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в **табл. 1**.

У 303 (96,2%) пациентов отмечалось по меньшей мере одно сопутствующее заболевание. Самыми частыми из них стали сердечно-сосудистые ( $n=217$ ; 71,4%) и хронические

**Таблица 1. Демографические и социальные данные пациентов, вошедших в Фазу I****Table 1. Socio-demographic data of Phase I participants**

Показатель	Число пациентов (n=315)
<i>Пол, абс. (%)</i>	
Женщины	211 (67,0)
Мужчины	104 (33,0)
<i>Возраст на начало исследования, медиана (диапазон)</i>	
	60,0 (24,0–83,0)
<i>ИМТ, абс. (%)</i>	
Недостаточная масса тела (ИМТ<18,5 кг/м <sup>2</sup> )	2 (0,8)
Нормальная масса тела (ИМТ≥18,5 и <25 кг/м <sup>2</sup> )	60 (23,2)
Избыточная масса тела (ИМТ≥25 и <30 кг/м <sup>2</sup> )	94 (36,3)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	103 (39,8)
Данные отсутствуют	56
<i>Статус курения, абс. (%)</i>	
Курит в настоящее время	38 (12,7)
Курил в прошлом	66 (22,1)
Не курит	193 (64,5)
Пассивный курильщик дома/в других местах	2 (0,7)
Неизвестно/данные отсутствуют	16

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела. Процентные значения в таблице рассчитаны на основании доступных данных (без неизвестных/отсутствующих данных).

респираторные заболевания ( $n=198$ ; 68,8%), включая хроническую обструктивную болезнь легких – ХОБЛ ( $n=99$ ; 31,5%). Часто выявлялись аллергический ринит ( $n=94$ ; 30,4%), лекарственная гиперчувствительность ( $n=57$ ; 21,3%), желудочно-кишечные заболевания ( $n=55$ ; 19,3%). Болезни почек, ревматологические заболевания, сахарный диабет, злокачественные заболевания, болезни иммунной системы и пищевые аллергии встречались менее чем у 10% пациентов (по каждой категории). Сообщалось и о других сопутствующих заболеваниях: ожирении, остеохондрозе, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, железодефицитной анемии, дислипидемии, подагре, остеоартрите и синусите.

Данные анамнеза БА представлены в **табл. 2**.

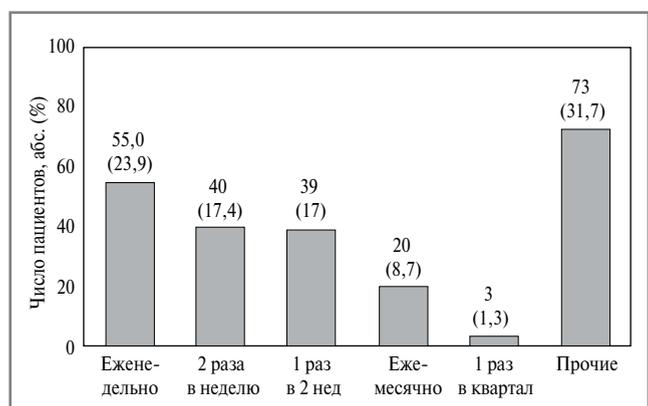
Указания на ночные симптомы имелись у 230 пациентов (**рис. 1**).

У 268 (85,1%) пациентов зарегистрировано как минимум 1 обострение БА (**рис. 2**). Обострения чаще всего развивались весной ( $n=116$ ; 36,8%), затем по убыванию частоты шли зима ( $n=91$ ; 28,9%), лето ( $n=70$ ; 22,2%) и осень ( $n=54$ ; 17,1%). Средняя продолжительность обострения составляла 8,5 (5,3) дня. У большинства пациентов триггером обострения служили грипп или простудное заболевание ( $n=135$ ; 46,2%).

Данные о количестве эозинофилов крови доступны у 176 пациентов; чаще всего анализ выполнен однократно ( $n=143$ ; 81,3%). Среднее значение последнего зарегистрированного количества эозинофилов составило 161,2 (SD – 181,2; медиана – 100,0) клеток на 1 мкл крови.

**Таблица 2. Анамнез БА у пациентов, вошедших в Фазу I**  
**Table 2. Asthma anamnesis in Phase I participants**

Показатель	Число пациентов (n=315)
Возраст при постановке диагноза, лет, медиана (диапазон)	45,0 (1,0–79,0)
Возраст при появлении первых симптомов БА, лет, медиана (диапазон)	42,0 (1,0–76,0)
Возраст при диагностике ТБА, лет, медиана (диапазон)	55,5 (15,0–82,0)
Лет со времени диагностики ТБА, медиана (диапазон)	3,0 (0,0–43,0)
<i>БА у родственников 1-й степени в анамнезе, абс. (%)</i>	
Да	92 (38,0)
Нет	150 (62,0)
Данные отсутствуют	73
<i>Врачебная специальность медицинского работника, который диагностировал ТБА, абс. (%)</i>	
Врач общей практики/семейный врач	19 (6,7)
Пульмонолог	189 (66,5)
Аллерголог	75 (26,4)
Кардиолог	1 (0,4)
Данные отсутствуют	31
<i>Врачебная специальность медицинского работника, которого пациент посещает чаще всего по поводу ТБА, абс. (%)</i>	
Врач общей практики/семейный врач	98 (32,7)
Пульмонолог	161 (53,7)
Аллерголог	41 (13,7)
Данные отсутствуют	15

**Рис. 1. Частота ночных пробуждений из-за симптомов БА в течение последних 12 мес (n=230).****Fig. 1. Frequency of nighttime awakenings from asthma symptoms in the last 12 months (n=230).**

Уровень общего IgE определен у 88 пациентов. Средняя величина последнего значения общего IgE составила 254,3 (SD – 249,7; медиана – 169,0) нг/мл.

Данные спирометрии за предыдущие 12 мес зарегистрированы у 279 (88,6%) пациентов. У большинства из них ( $n=202$ ; 72,4%) спирометрия проводилась однократно.

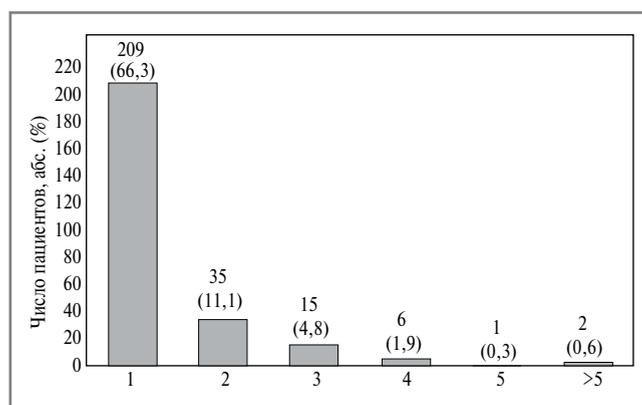


Рис. 2. Частота обострений БА в течение последних 12 мес ( $n=268$ ).

Fig. 2. Frequency of asthma exacerbations in the last 12 months ( $n=268$ ).

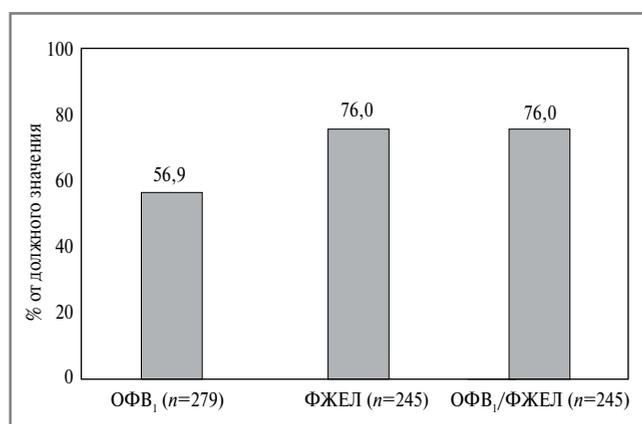


Рис. 3. Последние показатели спирометрии, полученные за 12 мес.

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Fig. 3. Last spirometry data over a period of 12 months.

Средние пребронходилатационные значения последних доступных показателей представлены на рис. 3.

За 12 мес наблюдения препараты базисной терапии назначены 99,4% больных ( $n=313$ ). В среднем на протяжении года пациенты применяли 2,0 [1,0–6,0] препарата базисной терапии. Средняя продолжительность применения новых или уже применяемых базисных препаратов для лечения астмы составила 9,9 (3,3) мес. Чаще всего с этой целью применялись комбинации ИГКС в средних/высоких дозах с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) – ИГКС+ДДБА ( $n=291$ ; 93,0%), тиотропия бромид ( $n=156$ ; 49,8%), антагонист лейкотриеновых рецепторов ( $n=28$ ; 8,9%), другой препарат ( $n=19$ , 6,1%), ИГКС в средних/высоких дозах ( $n=18$ ; 5,8%). СГКС в течение года назначались 199 (63,2%) из 315 пациентов. На регулярной основе СГКС получали 16 (5,1%) больных, при этом средняя суточная доза составляла 6,1 (4,1) мг в пересчете на преднизолон. Назначение омализумаба зарегистрировано у 2,9% участников исследования.

Симптоматические препараты назначались в 96,8% случаев ( $n=305$ ): чаще всего применялись короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты ( $n=224$ ; 73,4%). Другие препараты назна-

чались 70 (23%) пациентов. Только 21 (6,9%) пациент использовал в качестве терапии скорой помощи комбинацию низких доз ИГКС/формотерол.

У 30 (10,6%) пациентов развилось по меньшей мере одно обострение, которое потребовало обращения за неотложной помощью, и 200 (67,1%) участников госпитализированы. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 12,3 (6,0) сут за 12 мес. В среднем за 12 мес в связи с обострениями астмы пациенту пришлось принимать (кроме короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов) 4,3 (3,2) лекарственных средства.

Сто шесть пациентов в Фазе II заполнили предложенные опросники. У большинства ( $n=79$ ; 74,5%) оценка АСТ составила  $\leq 15$  баллов, что предполагало отсутствие контроля БА. У 22 (20,8%) пациентов оценка составила от  $\geq 16$  до  $\leq 19$  баллов (частично или не очень хорошо контролируемая БА). У 5 (4,7%) пациентов оценка по АСТ составила  $\geq 20$  баллов, т.е. имела контролируемая БА. Средний балл АСТ в общей группе составил 11,4 (4,7). Средний балл опросника EQ-5D-5L составлял 0,5 (0,3), а средний балл Визуальной аналоговой шкалы EQ-5D – 51,8 (20,2).

### Обсуждение

Популяция исследования соответствовала опубликованным данным по эпидемиологии ТБА [10–12]. В ранее проведенных исследованиях (включая опубликованные В.В. Архиповым и соавт. в 2021 г. результаты эпидемиологического исследования в России с анализом данных более 3 тыс. больных астмой в России [10]) выявлена высокая распространенность коморбидной патологии у пациентов с БА [13–15]. В нашем исследовании у пациентов выявлялось в среднем по 3 сопутствующих заболевания, самыми частыми из которых стали сердечно-сосудистые и другие хронические болезни органов дыхания, что также коррелировало с данными общероссийского регистра пациентов с тяжелой астмой, опубликованными А.С. Белевским и соавт. (2022 г.) [13].

Почти 1/3 (31,5%) пациентов имели диагноз сопутствующей ХОБЛ. Известно, что БА сама по себе может быть фактором риска развития ХОБЛ [16]. С другой стороны, в России отмечают высокую долю пациентов с ХОБЛ, которым диагноз БА мог быть поставлен некорректно, вероятно, из-за трудностей дифференциальной диагностики. Кроме того, нами выявлена сравнительно высокая частота курения у пациентов с ТБА. Отметим, что доля пациентов с ТБА и ХОБЛ, по данным общероссийского регистра [13], составила 8,46%, что потенциально может быть связано с более поздним периодом сбора данных с участием большего количества регионов и на фоне интенсивного внедрения новых классов биологических препаратов в период с 2016 г., сопровождаемого активным обучением специалистов по вопросам дифференциальной диагностики и корректного отбора пациентов на данный вид лечения.

Медиана возраста установления диагноза БА составила 45,0 года, а диагностики тяжелой формы заболевания – 55,5 года. Отмечено, что риск развития тяжелой формы заболевания возрастает примерно на 7% в год до достижения 45 лет [17, 18].

У большинства пациентов за предыдущие 12 мес развивалось не менее одного обострения, при этом наивысшую частоту развития обострений отмечали весной. Сезонные пики обострений БА описаны в литературе, при этом сезонность зависит от географического расположения и климата [19]. В нашем исследовании грипп/простуда явля-

лись основными триггерами обострений, что соответствует данным других авторов [20]. Выявленное, несмотря на проводимую терапию, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) следует рассматривать как признак бронхиальной обструкции средней тяжести [21], что также может быть фактором риска обострений БА [22]. Отмечена высокая частота госпитализаций, связанных с обострениями БА (67,1%). Согласно опубликованным данным Международного реестра ТБА, 12-месячная частота госпитализаций у пациентов с ТБА составляла 26,8% [12]. В исследовании ( $n=3619$ ), проведенном у пациентов с БА в пяти европейских странах, частота госпитализаций за 6 мес составила 27,3% [23].

### Заключение

По данным опросника АСТ, контроль БА отсутствовал у большинства участников исследования. Это сопоставимо с результатами других российских [10, 13] и зарубежных исследований [24].

По данным общероссийского регистра больных ТБА, в среднем значение ОФВ<sub>1</sub> до применения бронхолитика составило 55,3% от должного [13]. Таким образом, данные регистра, полученные в более поздний период, практически не отличаются от результатов выполненного исследования – значение ОФВ<sub>1</sub> у обследованных пациентов составило 56,9% от должного, что свидетельствует об отсутствии существенной динамики в улучшении значения функции внешнего дыхания у пациентов с ТБА в России.

По литературным данным, эозинофилия крови связана с худшим контролем БА [25–27]. В российской клинической практике в период проведения данного исследования (2016–2018 гг.) отсутствовало требование об измерении уровня эозинофилов крови при ТБА с целью фенотипирования и подбора биологической терапии. Согласно ранее опубликованным предварительным данным Российского регистра [28], а также результатам настоящего исследования биологические препараты все еще крайне редко применяют в России для лечения ТБА, что частично объясняет выявленное недостаточно частое определение числа эозинофилов в крови.

У большинства пациентов не измеряли и уровень IgE, хотя этот показатель играет важную роль в подборе таргетной терапии при ТБА [29]. Анти-IgE-терапия применялась крайне редко – у 2,9% пациентов. Сходные данные за аналогичный период времени получены при анализе российских пациентов с ТБА [28].

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. З.Р. Айсанов, О.М. Курбачева, А.В. Емельянов сообщают о получении во время проведения исследования гонораров за чтение лекций от компании GSK; А. В. Емельянов, Г. Л. Игнатова и О.М. Курбачева сообщают о получении во время проведения исследования грантов от компании GSK.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests. Zaurbek R. Aisanov, Oksana M. Kurbacheva, Alexander V. Emelyanov report receipt of lecture fees from GSK during the research, Alexander V. Emelyanov, Galina L. Ignatova, Oksana M. Kurbacheva report receiving grants from GSK during the research.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами центров, принимавших участие в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethical committees of the research centres. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

БА – бронхиальная астма  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
СГКС – системные глюкокортикостероиды

ТБА – тяжелая бронхиальная астма  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
АСТ – тест по контролю над астмой  
IgE – иммуноглобулин E  
SD – стандартное отклонение

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res*. 2015;1(1):00024-2015. DOI:10.1183/23120541.00024-2015
- Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(3):191-7. DOI:10.1590/s1020-49892005000300007
- Bavbek S, Misirligil Z. A breath for health: An exploratory study in severe asthma patients in Turkey. *Allergy*. 2008;63:1218-27. DOI:10.1111/j.1398-9995.2008.01706.x
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. DOI:10.1183/09031936.00202013

5. Franco R, Nascimento HF, Cruz AA, et al. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy*. 2009;64(3):478-83. DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.01981.x
6. Cruz AA, Bousquet PJ. The unbearable cost of severe asthma in underprivileged populations. *Allergy*. 2009;64(3):319-21. DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.02026.x
7. Polosa R. An overview of chronic severe asthma. *Intern Med J*. 2008;38(3):190-8. DOI:10.1111/j.1445-5994.2007.01547.x
8. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-23. DOI:10.1164/rccm.200906-0896OC
9. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199-204. DOI:10.1164/rccm.200208-7890C
10. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих  $\beta$ -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021;31(5):613-26 [Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):613-26 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626
11. Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, et al. Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(2):143-50. DOI:10.1007/s11882-007-0012-4
12. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020;157(4):790-804. DOI:10.1016/j.chest.2019.10.053
13. Белевский А.С., Ненасева Н.М., Кравченко Н.Ю., и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):865-71 [Belevskiy AS, Nenasheva NM, Kravchenko NYu, et al. Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):865-71 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713
14. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3690628. DOI:10.1155/2016/3690628
15. Black MH, Anderson A, Bell RA, et al. Prevalence of asthma and its association with glycemic control among youth with diabetes. *Pediatrics*. 2011;128(4):e839-47. DOI:10.1542/peds.2010-3636
16. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2014;69(9):805-10. DOI:10.1136/thoraxjnl-2013-204815
17. Mirabelli MC, Beavers SF, Chatterjee AB, Moorman JE. Age at asthma onset and subsequent asthma outcomes among adults with active asthma. *Respir Med*. 2013;107(12):1829-36. DOI:10.1016/j.rmed.2013.09.022
18. Zein JG, Dweik RA, Comhair SA, et al. Asthma Is More Severe in Older Adults. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133490. DOI:10.1371/journal.pone.0133490
19. Szefer SJ, Raphiou I, Zeiger RS, et al. Seasonal variation in asthma exacerbations in the AUSTRI and VESTRI studies. *ERJ Open Research*. 2019;5:00153-2018. DOI:10.1183/23120541.00153-2018
20. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax*. 2006;61(9):809-16. DOI:10.1136/thx.2005.045179
21. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. DOI:10.1183/09031936.05.00035205
22. Quezada WA, Kwak ES, Reibman J, et al. Predictors of asthma exacerbation among patients with poorly controlled asthma despite inhaled corticosteroid treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(2):112. DOI:10.1016/j.anai.2015.11.011
23. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, et al. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):150-7. DOI:10.1183/09059180.00002110
24. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med*. 2012;106(1):47-56. DOI:10.1016/j.rmed.2011.08.013
25. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Research and Practice*. 2018;4(1):10. DOI:10.1186/s40733-018-0047-4
26. Hilvering B, Xue L, Pavord ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(4):135-45. DOI:10.1177/1753465815581279
27. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-97. DOI:10.1056/NEJMoa1403291
28. Nenasheva N, Belevsky A. Characteristics of Patients with Severe Asthma in the Russian Federation – the Russian Severe Asthma Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:A1337. DOI:10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\_MeetingAbstracts.A1337
29. Mahboub B. Recommendations for severe asthma management from a Gulf Cooperation Council expert panel aiming to optimize regional clinical practice. *Medical Research Archives*. 2019;7(12):1-8. DOI:10.18103/mra.v7i12.1999

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2022

# Клинико-морфологические особенности поражения легких в отдаленные сроки после перенесенного SARS-CoV-2

Г.Е. Баймаканова<sup>✉1</sup>, М.В. Самсонова<sup>1,2</sup>, А.Л. Черняев<sup>2-4</sup>, А.С. Конторшиков<sup>3</sup>, А.С. Белевский<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить клинический и гистологический профиль ткани легких у пациентов с персистирующим поражением легких, стойкими респираторными симптомами и компьютерной томографической (КТ) картины после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 15 пациентов (7 женщин и 8 мужчин), средний возраст – 57,7 года. Всем пациентам выполнены лабораторные исследования, КТ органов грудной клетки, эхокардиография, функция внешнего дыхания. Образцы легких и бронхоальвеолярного лаважа получены с помощью фибробронхоскопии, трансбронхиальной щипцовой (2 пациента), криобиопсии легких (11 пациентов), открытая биопсия выполнена у 2 пациентов. В бронхоальвеолярном лаваже определяли клеточный состав, ДНК герпес-вирусов, SARS-CoV-2, *Mycobacterium tuberculosis* complex, индекс оптической плотности галактоманна, рост бактериальной и грибковой микрофлоры. SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции также определяли в образцах со слизистой носа, зева и в кале.

**Результаты.** Показано, что у пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 со стойкими респираторными симптомами, функциональными нарушениями и КТ-картиной после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 не обнаружено истинного легочного фиброза. Выявленные изменения соответствуют актуальной и/или разрешающейся инфекции и воспалительному процессу.

**Заключение.** Таким образом, у пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 со стойкими респираторными симптомами, функциональными нарушениями и КТ-картиной после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 не обнаружено истинного легочного фиброза. Выявленные изменения соответствуют актуальной и/или разрешающейся инфекции и воспалительному процессу.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, интерстициальная пневмония, легочный фиброз

**Для цитирования:** Баймаканова Г.Е., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Конторшиков А.С., Белевский А.С. Клинико-морфологические особенности поражения легких в отдаленные сроки после перенесенного SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2024;96(3):218–227.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202647

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Clinical and morphological features of lung injury long-term after SARS-CoV-2 recovery

Gulsara E. Baimakanova<sup>✉1</sup>, Maria V. Samsonova<sup>1,2</sup>, Andrey L. Chernyaev<sup>2-4</sup>, Andrey S. Kontorshchikov<sup>3</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the clinical and histological profile of lung tissue in patients with persistent pulmonary disease, respiratory symptoms and CT findings after SARS-CoV-2 infection.

**Materials and methods.** The study included 15 patients (7 females and 8 males) with a mean age of 57.7 years. All patients underwent laboratory tests, chest computed tomography, echocardiography, and pulmonary function tests. Pulmonary tissue and bronchoalveolar lavage samples were obtained by fibrobronchoscopy, transbronchial forceps (2 patients), and lung cryobiopsy (11 patients); open biopsy was performed in 2 patients. Cellular composition, herpesvirus DNA, SARS-CoV-2, *Mycobacterium tuberculosis* complex, galactomannan optical density index, and bacterial and fungal microflora growth were determined in bronchoalveolar lavage. SARS-CoV-2 was also identified in samples from the nasal mucosa, throat and feces using a polymerase chain reaction.

**Results.** The results showed no true pulmonary fibrosis in patients recovered from SARS-CoV-2 infection with persistent respiratory symptoms, functional impairment, and CT findings after SARS-CoV-2 infection. The observed changes comply with the current and/or resolving infection and inflammatory process.

**Conclusion.** Thus, no true pulmonary fibrosis was found in patients after SARS-CoV-2 infection with persistent respiratory symptoms, functional impairment, and CT findings. The observed changes comply with the current and/or resolving infection and inflammatory process.

**Keywords:** SARS-CoV-2, interstitial pneumonia, pulmonary fibrosis

**For citation:** Baimakanova GE, Samsonova MV, Chernyaev AL, Kontorshchikov AS, Belevskiy AS. Clinical and morphological features of lung injury long-term after SARS-CoV-2 recovery. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):218–227. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202647

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – д-р мед. наук, зав. отд. пульмонологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: g.baimakanova@mknc.ru

Самсонова Мария Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. лаб. патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии»

<sup>✉</sup>Gulsara E. Baimakanova. E-mail: g.baimakanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-8198-9313

Maria V. Samsonova. ORCID: 0000-0001-8170-1260

В то время как мир борется с новыми волнами инфекций, вызванных вариантами вируса SARS-CoV-2, актуальной проблемой для здравоохранения являются долгосрочные последствия COVID-19 [1–3]. Примерно 31–69% пациентов с COVID-19 страдают от его последствий [4], которые определяются как ряд новых, рецидивирующих или продолжающихся проблем со здоровьем через  $\geq 4$  нед после первоначального заражения SARS-CoV-2 [5, 6]. Симптомы могут сохраняться месяцы или годы у части пациентов, определяются как длительный COVID (Long-COVID), постковидный синдром (post-COVID syndrome) или постострые последствия COVID-19 (PASC, post-acute sequelae of COVID-19) [2–4]. Длительное течение COVID-19 приводит к повреждению множества органов с преимущественными проявлениями со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, затрагивая также нервную систему и психический статус пациентов. В большинстве исследований сообщается о различных последствиях COVID-19 для здоровья человека в течение 1–2 лет после острой инфекции на основании анализа клинических, лабораторных и функциональных данных [5, 7–12].

Во время острой фазы COVID-19 вирусная пневмония являлась основной причиной госпитализации из-за развития дыхательной недостаточности. Клинические проявления и лечение острой фазы COVID-19 в настоящее время лучше изучены, но данных о долгосрочных последствиях COVID-19 по-прежнему недостаточно. Распространенность стойких аномалий легочной ткани на компьютерной томографии (КТ) колеблется от 7 до 94% через год после выписки и варьирует в зависимости от тяжести заболевания у пациентов, включенных в исследования [5, 7, 13–19].

Легочный фиброз на этапе выздоровления привлекает особое внимание, его распространенность широко варьирует в разных исследованиях и колеблется от 0 до 72% [18, 20–22]. Остается неясным, представляет ли фиброподобное поражение истинное фиброзное заболевание легких и каковы темпы его прогрессирования. Патогистологические данные изучены в острый период болезни, в основном по данным аутопсий, а исследования аутопсий и биопсий по долгосрочному наблюдению немногочисленны [23–25].

**Цель исследования** – изучение клинического и гистологического профиля ткани легких у пациентов с персистирующим поражением легких, стойкими респираторными симптомами и КТ-картиной после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 15 пациентов (7 женщин и 8 мужчин) старше 18 лет с документированным диагнозом перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и пора-

жением легких по данным КТ от 10 до 95% объема легких. Средний возраст составил 57,7 года (диапазон 30–76 лет). Ни один пациент не вакцинирован против SARS-CoV-2.

У всех больных проанализированы демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела, информация о сопутствующих заболеваниях, предшествующей терапии, числе госпитализаций после перенесенного первого эпизода SARS-CoV-2, а также актуальные симптомы и физические признаки. Всем пациентам выполнены общий и биохимический анализы крови, исследован уровень общих иммуноглобулинов М, G, A, E, проведены КТ органов грудной клетки (ОГК), эхокардиография, исследование функции внешнего дыхания, включавшее спирометрию, бодиплетизмографию, измерения диффузионной способности легких; проведено ревмо-иммунологическое исследование с определением аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам (Sm, SS-A, SS-B, PM-B, SSA/Ro-52), антител к гистидин-гРНК-синтетазе (Jo-1), антител к ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), антицентромерных антител (CENT-B), антител к двуспиральной (нативной) ДНК (dsDNA), Histones, Nucleosomes, антител к рибосомальному белку Р (Rib.P-protein), антител к митохондриям (AMA-M2), антител к негистоновому хромосомному белку Scl-70 (фермент топоизомераза I с молекулярной массой 70 кДа).

Морфологическое исследование выполнено в среднем через 169,3 дня после острого эпизода инфекции SARS-CoV-2. Образцы легких и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) получены с помощью фибробронхоскопии, трансбронхиальной криобиопсии легких (11 пациентов), по стандартизированной методологии. Открытая биопсия выполнена у 2 пациентов, щипцовая трансбронхиальная биопсия – у 2 пациентов. В БАЛ определяли клеточный состав, ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), герпес-вирусов 1, 2, 6-го типов, вируса Эпштейна–Барр, *Pneumocystis jirovicii*, SARS-CoV-2, *Mycobacterium tuberculosis* complex, индекс оптической плотности галактоманнана, рост бактериальной и грибковой микрофлоры. SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) также определяли в образцах со слизистой носа, зева и в кале.

## Результаты

Характеристика пациентов приведена в табл. 1, 2.

На момент биопсии легких все пациенты имели отрицательный результат ПЦР SARS-CoV-2 мазка из верхних дыхательных путей и кала. Общей жалобой всех пациентов стали одышка и общая слабость. У 12 пациентов отмечена дыхательная недостаточность, у 10 – 3–4 эпизода госпитализации по поводу лихорадки и развития/усугубления дыхательной недостаточности. Во время этих госпитализа-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Черняев Андрей Львович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. фундаментальной пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии», вед. науч. сотр. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», проф. каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Конторшиков Андрей Сергеевич** – ординатор лаб. клинической морфологии НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

**Белевский Андрей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», президент Российского респираторного общества, гл. внештатный специалист – пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы

**Andrey I. Chernyaev.** ORCID: 0000-0002-0158-7056

**Andrey S. Kontorshchikov.** ORCID: 0000-0002-1032-0353

**Andrey S. Belevskiy.** ORCID: 0000-0001-6050-724X

Таблица 1. Клинические, лабораторные и функциональные данные пациентов

Table 1. Clinical, laboratory and functional data of patients

Пациент	Пол	Возраст, лет	Срок после острого эпизода COVID-19, дней	Сопутствующая патология	Одышка по шкале mMRC, баллы	SpO <sub>2</sub> , %	Лейкоциты крови, ×10 <sup>9</sup> /л	СРБ, мг/л	ФЖЕЛ, % от должного	DLCO, % от должных
1	Мужчина	58	30	ХОБЛ	2	97	7,6	30,0	60	69
2	Мужчина	51	107	Сахарный диабет Ожирение Бронхиальная астма ХОБЛ	3	88	10,4	28,6	38	20
3	Мужчина	68	260	–	2	89	6,8	5,1	69	44
4	Мужчина	67	77	ИБС Гипертоническая болезнь	3	92	7,3	0,3	69	20
5	Мужчина	67	105	Гипертоническая болезнь Сахарный диабет	3	88	8,8	10,0	55	24
6	Мужчина	60	148	Гипертоническая болезнь Сахарный диабет	3	86	6,2	0,9	50	22
7	Женщина	63	220	Сахарный диабет	3	87	9,6	1,5	58	24
8	Женщина	31	195	Рассеянный склероз Вторичный иммунодефицит	2	90	11,5	104	51	60
9	Женщина	33	40	Лимфома Ходжкина Вторичный иммунодефицит	2	89	6,3	86,8	70	29
10	Женщина	30	250	–	2	91	5,2	2,8	65	35
11	Мужчина	63	481	Рак легкого (плоскоклеточный неороговевающий)	2	89	6,7	4,2	60	25
12	Женщина	64	126	–	2	95	6,2	2,3	68	65
13	Женщина	64	48	–	3	90	7,1	3,4	62	30
14	Женщина	70	286	Неходжкинская лимфома	2	90	5,4	3,6	69	55
15	Мужчина	76	167	ХОБЛ ИБС Сахарный диабет	2	95	5,0	2,8	68	63

Примечание. SpO<sub>2</sub> – степень насыщения крови кислородом, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СРБ – С-реактивный белок.

ций у 2 пациентов подтверждена инфекция ЦМВ, у 1 – вне-легочный герпес, у 5 пациентов – легочная бактериальная инфекция, в том числе у 1 – *Aspergillus fumigatus*. Во время повторных госпитализаций все пациенты получали антибактериальную терапию, дополнительно – системные глюкокортикостероиды, 2 пациента во время второй госпитализации – барицитиниб, при доказанной герпес-вирусной и грибковой инфекции – соответствующую терапию.

В анализах крови на момент выполнения биопсии у 1 пациента выявлен незначительный лейкоцитоз, у 2 – лимфопения, у 2 – повышение уровня D-димера. Уровень

С-реактивного белка повышен у 6 пациентов, значительно – у 2 человек.

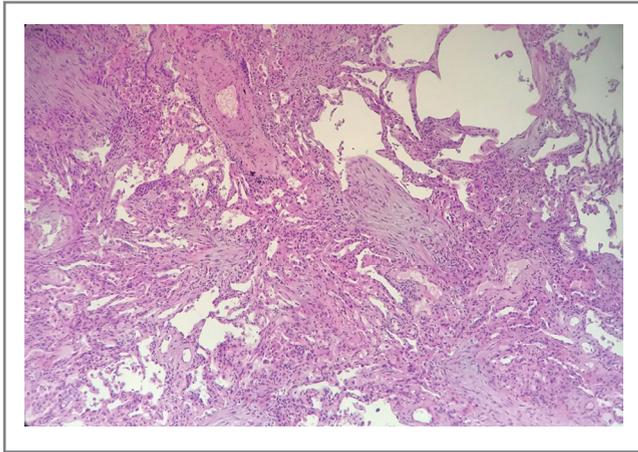
Ревмо-иммунологическое тестирование не выявило отклонений. Рост грамотрицательной микрофлоры в БАЛ получен у 1 пациента, ПЦР ЦМВ – у 1 пациента. У 2 пациентов обнаружено персистирование SARS-CoV-2 на фоне вторичного лекарственно-индуцированного иммунодефицита. По функции внешнего дыхания у всех пациентов отмечалось снижение объемных показателей и диффузионной способности легких. У 3 пациентов обнаружена легочная гипертензия 1-й степени.

Таблица 2. Характеристика КТ-картины легких, БАЛ, морфологии легких пациентов

Table 2. Characteristics of the CT pattern of the lungs, bronchoalveolar lavage, lung morphology of patients

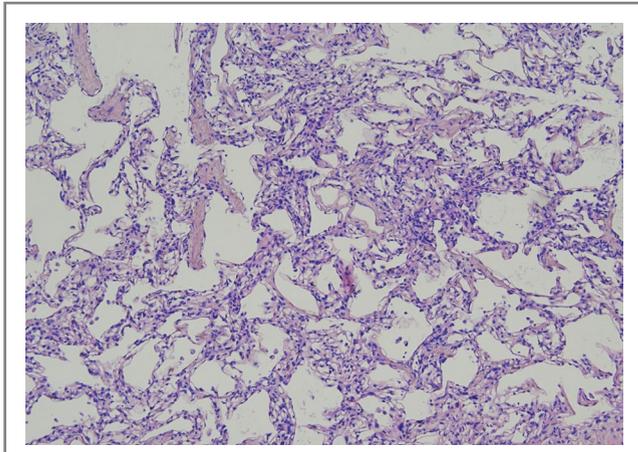
Паци- ент	КТ (COVID-19)	КТ (post-COVID-19)	ПЦР SARS- CoV-2 в БАЛ	Морфология
1	КТ-1, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Не обнаружен	Очаговые интраальвеолярные кровоизлияния с фокальным отеком и гиалиновыми мембранами
2	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	фНСИП Очаговый фиброателектаз
3	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	кНСИП, интраальвеолярные кровоизлияния
4	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	кНСИП
5	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	ОП
6	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	кНСИП Очаговый интерстициальный Перибронхиальный фиброз
7	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	фНСИП Очаговый фиброателектаз
8	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Обнаружен	кНСИП
9	КТ-3, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Обнаружен	ОП Очаговые интраальвеолярные кровоизлияния
10	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	кНСИП Очаговая жировая инфильтрация
11	КТ-3, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн Образование правого легкого 36×31×51 мм	Не обнаружен	ОП
12	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Не обнаружен	ОП Гнойный бронхит
13	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен Обнаружен ПЦР ЦМВ и рост <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumani</i>	ОП
14	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Не обнаружен	Очаговый интерстициальный перибронхиальный фиброз
15	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Не обнаружен	Интраальвеолярные кровоизлияния

Примечание. кНСИП – клеточный тип неспецифической интерстициальной пневмонии, фНСИП – фибротический тип неспецифической интерстициальной пневмонии.



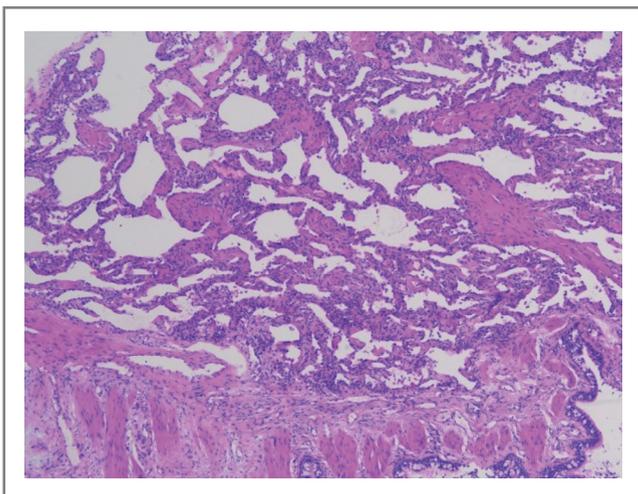
**Рис. 1. Очаговая ОП.** Окраска гематоксин-эозином.

**Fig. 1. Organizing focal pneumonia.** Hematoxylin and eosin staining.



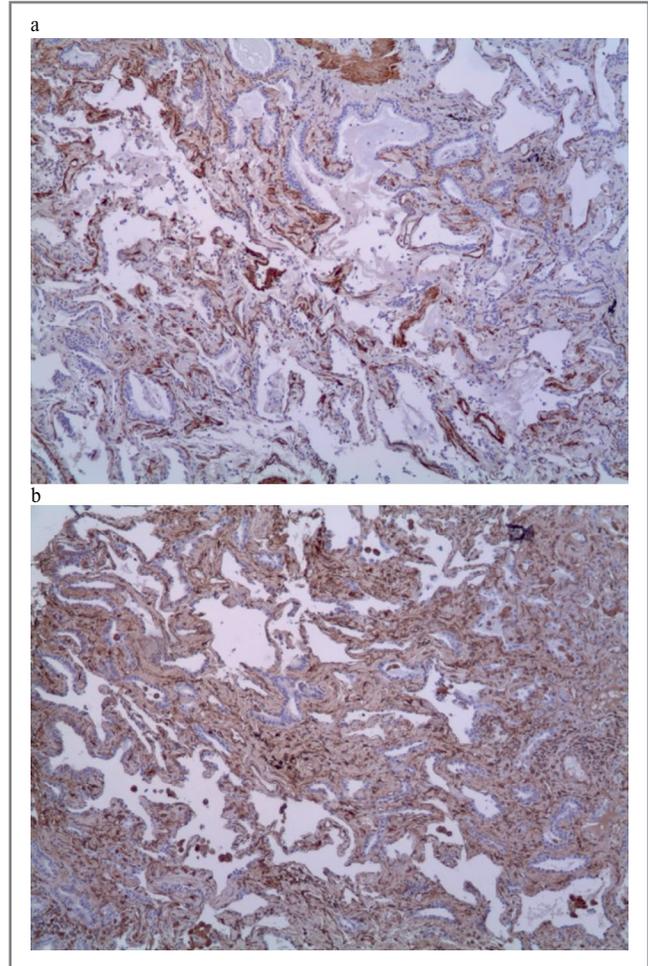
**Рис. 2. Клеточный вариант НСИП.** Окраска гематоксин-эозином.

**Fig. 2. Cellular type of nonspecific interstitial pneumonia.** Hematoxylin and eosin staining.



**Рис. 3. Фиброзный вариант НСИП.** Окраска гематоксин-эозином.

**Fig. 3. Fibrous type of nonspecific interstitial pneumonia.** Hematoxylin and eosin staining.



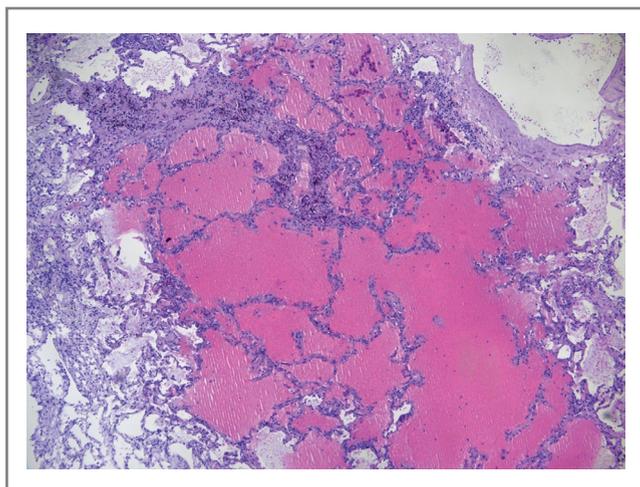
**Рис. 4. Фиброзный вариант НСИП: утолщение межальвеолярных перегородок за счет пролиферации миофибробластов и фибробластов.** Иммуногистохимия: а – SMA; b – vimentin.

**Fig. 4. Fibrous type of nonspecific interstitial pneumonia: thickening of the interalveolar septum due to the proliferation of myofibroblasts and fibroblasts.** Immunohistochemistry: a – SMA; b – vimentin.

Цитология БАЛ у всех больных характеризовалась повышением лимфоцитов и нейтрофилов, у 3 обнаружены эозинофилы 1–3%. Гистологическое исследование образцов биопсий легких выявило разные паттерны. Наиболее часто встречались организуемая пневмония – ОП (рис. 1) и клеточный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии – НСИП (рис. 2) – у 5 пациентов соответственно, фиброзный вариант НСИП и фиброателектазы – у 2 пациентов (рис. 3, 4). У 3 пациентов имели место очаговые интраальвеолярные кровоизлияния с фокальным отеком и гиалиновыми мембранами (рис. 5). Очаговый интерстициальный перибронхиальный фиброз с щелевидными структурами выявлен лишь у 2 пациентов (рис. 6).

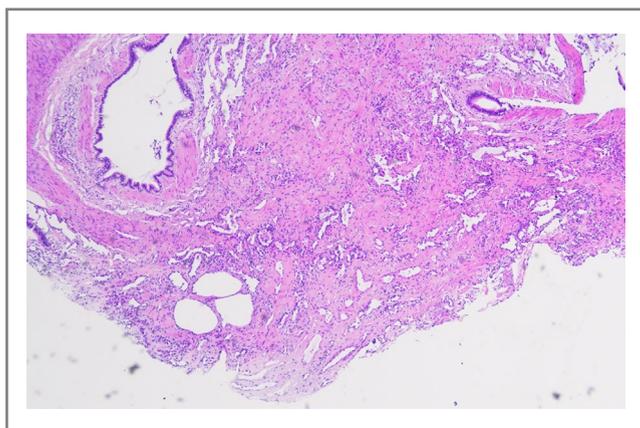
### Обсуждение

Последствия перенесенного COVID-19 представляют собой формирующуюся глобальную проблему. Предложено несколько гипотез его патогенеза, в том числе персистирующие резервуары SARS-CoV-2 в тканях [26, 27]; иммун-



**Рис. 5. Очаговое внутриальвеолярное кровоизлияние, отек.** Окраска гематоксин-эозином.

**Fig. 5. Focal intra-alveolar hemorrhage, edema.** Hematoxylin and eosin staining.



**Рис. 6. Очаговый перибронхиальный фиброз, представленный фиброателектазом с наличием щелевидных структур.** Окраска гематоксин-эозином.

**Fig. 6. Focal peribronchial fibrosis, represented by fibroatelectasis with slit-like structures.** Hematoxylin and eosin staining.

ная дисрегуляция [27, 28] с реактивацией герпес-вирусов или без нее и другие [27–29]; воздействие SARS-CoV-2 на микробиоту [27, 30, 31], аутоиммунитет [27, 32–34] и изменение иммунной системы за счет молекулярной мимикрии [27]; микрососудистая коагулопатия с эндотелиальной дисфункцией [27, 35, 36] и дисфункция передачи сигналов в стволе головного мозга и/или блуждающем нерве [27, 37].

В нашем исследовании мы попытались обнаружить взаимосвязи некоторых указанных и других причин с гистопатологическим профилем изменений в легких. Первые материалы, опубликованные по результатам аутопсий, в острой фазе COVID-19 соответствовали таким вариантам, как диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), острая фибринозная пневмония, ОП, лимфоцитарная пневмония, тромботическая микроангиопатия, тромбоэмболия легочной артерии [23–25].

Предыдущие единичные публикации по результатам трансбронхиальных криобиопсий в течение первого месяца

за болезни показали наличие лимфоцитарной пневмонии [38], ДАП в сочетании с эндотелиитом без некроза и тромбоза [39], ДАП без гиалиновых мембран с гиперплазией альвеолоцитов II типа, отсутствием или редкими миофибробластами, гиперплазией альвеолярных капилляров с их дилатацией, дилатацию и извитость венул [40]. В исследовании E. Barisione и соавт. изучили образцы криобиопсий 8 умерших по 39 образцам ткани легкого, взятых из всех долей легких через 30 мин после смерти, и сопоставили с КТ-картиной. У 2 умерших с продолжительностью болезни <14 дней обнаружили ДАП в ранней экссудативной фазе, с позитивным ПЦР на SARS-CoV-2, что соответствовало феномену «матовое стекло» на КТ ОГК. У 6 умерших с медианой срока болезни 32 дня при средней/пролиферативной фазе ДАП ( $n=3$ ) на КТ ОГК выявлен симптом crazy paving; при поздней фазе ДАП ( $n=3$ ) – консолидация, одно из ДАП – в сочетании с «сотами» [41].

Биопсия легких в нашем исследовании выполнена в отдаленные сроки после перенесенного SARS-CoV-2, большинству пациентов – посредством трансбронхиальной криобиопсии. Выявленные нами изменения, вероятно, представляют результат нескольких факторов. У 10 пациентов отмечено волнообразное течение с эпизодами лихорадки и госпитализациями. Такое течение постковидного синдрома может соответствовать следующей теории. В исследовании Y. Su и соавт. проведен мультиомный анализ данных 309 пациентов от первоначального диагноза COVID-19 до выздоровления (через 2–3 мес) группы здоровых лиц. Авторы выделили 3 последовательных профиля пациентов:

- 1) острый период с наличием вируса и сниженным уровнем кортизола в крови;
- 2) гипертвоспаление и наличие аутоантител в крови;
- 3) период выздоровления, характеризующийся увеличением популяции CD8+ и CD4+ Т-клеток, включая клонотипы, специфичные для SARS-CoV-2, которые активируются не во время острого периода, а во время выздоровления [42].

Нас интересовал 2 и 3-й профиль пациентов. Сообщалось, что аутоантитела, особенно те, которые нейтрализуют интерфероны (ИФН) типа I, связаны с иммунной дисфункцией и смертностью от COVID-19 [43, 44], а также с длительным COVID-19 [27]. Связанные с системной красной волчанкой аутоантитела обнаружены у пациентов с острой инфекцией COVID-19 [45]. Мы исследовали возможность такой связи, измерив группу рутинных аутоантител, однако ревмо-иммунологическое тестирование не выявило отклонений. Y. Su и соавт. сравнили панель аутоантител, включая анти-ИФН- $\alpha 2$  и 5 антиядерных аутоантител (Ro/SS-A, La/SS-B, U1-snRNP, Jo-1 и P1) с антителами против SARS-CoV-2 разных изоформ, что позволило выделить упомянутый профиль «гипертвоспаление с наличием аутоантител». Однако обнаружены и зрелые типы аутоантител, что предполагает их синтез до острого периода COVID-19 и отражение субклинического состояния [42].

Несмотря на то, что мы не выявили у наших пациентов явных аутоиммунных нарушений, мы можем предположить взаимосвязь рецидивов, лихорадки, выраженной общей слабости с профилем гипертвоспаления.

Иммунологические нарушения, сопровождающие COVID-19, ассоциируются с активацией инфекции. S. Parasa и соавт. обнаружили взаимосвязь между наличием SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте и постковидным синдромом [46, 47]. Y. Su и соавт. показали при желудочно-кишечном постковидном синдроме спонтанную

активацию ЦМВ-специфических Т-клеток [42]. В нашем исследовании мы не обнаружили SARS-CoV-2 в кале и мазках из зева. Во время предыдущих госпитализаций у 3 пациентов подтверждена инфекция герпес-вирусами, у 5 пациентов – бактериальная и у 1 – грибковая инфекция. На нашем этапе рост грамотрицательной микрофлоры в БАЛ получен у 1 пациента, ПЦР ЦМВ – у 1 пациента, у 2 пациентов обнаружено персистенция SARS-CoV-2.

Предполагается, что после травмы или тяжелого первичного инфекционного заболевания, такого как COVID-19, при котором преобладает синдром системного воспалительного ответа, возникает подавляющий и длительный уравновешивающий синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПВО), который приводит к постинфекционной/посттравматической иммуносупрессии [48]. Цель реакции СКПВО, зеркальной к синдрому системного воспалительного ответа, состоит в том, чтобы ослабить провоспалительный каскад, предотвратить неадекватную полиорганную дисфункцию [45] и регулировать возвращение к иммунологическому гомеостазу [49]. В этом процессе участвуют несколько одновременно взаимодействующих и противодействующих факторов для организации баланса этих синдромов, что в конечном итоге определяет исходы COVID-19.

Чрезмерный воспалительный ответ зависит от воздействия вируса, сопутствующих заболеваний и иммунокомпетентности и характеризуется избыточным высвобождением воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6, 8, 17 и  $1\beta$ , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  [50]. Этот процесс приводит к развитию острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома, коагулопатии, гипотензии, гипоперфузии, полиорганной недостаточности и смерти [51]. Если воспалительная реакция подавлена чрезмерно в сторону СКПВО, то пациент, сумев «пережить» начальный гипертравматический цитокиновый шторм и прогрессирование в острое повреждение легких, может вступить в стадию затяжной иммуносупрессии [52, 53], известную как синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, который наблюдается после сепсиса и является одной из предполагаемых причин стойкого постсептического синдрома. Постсептические пациенты склонны к латентной реактивации вирусов, в том числе и SARS-CoV-2, у выздоровевших пациентов с COVID-19 [54]. Как и при сепсисе, пациенты с COVID-19 подвержены риску развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций [55], что подразумевает у них наличие иммуносупрессии и дисрегуляции.

Очевидная иммуносупрессия и позитивный ПЦР в БАЛ к SARS-CoV-2 наблюдались у 2 пациентов с лимфой Ходжкина и рассеянным склерозом, которые получали терапию ретуксимабом и окрелизумабом соответственно. У этих пациентов выявлены низкие уровни иммуноглобулинов М и G, а также лимфопения. При иммунофенотипировании мононуклеаров периферической крови выявлена депляция В-лимфоцитов вследствие проведения анти-В-клеточной терапии, а также незначительного абсолютного и относительного снижения NK-клеток на фоне вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Антител к SARS-CoV-2 не обнаружено.

Пандемия COVID-19 затронула пациентов с различными иммунодепрессивными расстройствами и терапией, которые имели повышенный риск развития тяжелого течения болезни [56, 57]. При этом увеличению риска тяжелого течения способствовала невозможность элиминации вируса, приводившая к прогрессированию болезни [58]. Недавние исследования показали, что такая персистирующая

инфекция может содержать несколько мутаций и делеций в геномах SARS-CoV-2, которые развивались в новые варианты у пациентов с ослабленным иммунитетом [59, 60].

Нарушение специфического ответа антител против SARS-CoV-2 во время инфицирования и/или вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с трансплантацией паренхиматозных органов, аутоиммунными заболеваниями и онкогематологией способствовало увеличению заболеваемости и смертности из-за COVID-19 [61, 62]. Показано, что уровни антител у серопозитивных пациентов с SARS-CoV-2 и ослабленным иммунитетом снижаются быстрее, чем у иммунокомпетентных лиц [63–65], хотя продолжительность жизни и функция антител полностью не известны. Клеточные реакции также могут играть важную роль в предотвращении инфицирования и развития тяжелого заболевания [65]. Интересно, что, несмотря на различные уровни антител, скорость ответа Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, после вакцинации у лиц с ослабленным иммунитетом и иммунокомпетентных лиц являлась одинаковой [65]. Однако из-за их функциональной гетерогенности при различных иммунодефицитных состояниях краткосрочная и долгосрочная защитная роль Т-клеток при COVID-19 до сих пор полностью не ясна. Сообщалось о наличии специфических Т-клеток памяти CD4 и CD8 со способностью к пролиферации в течение 10 мес после выздоровления от COVID-19 [66–68]. Защитный эффект от SARS-CoV-2 описан у препаратов блокаторов фактора некроза опухоли, что связано с сильным ответом Т-клеток CD4 и CD8 и снижением апоптоза Т-клеток, опосредованным рецептором фактора некроза опухоли [69]. Использование ингибиторов ФНО связано со снижением риска тяжелого течения COVID-19 и усилением клеточного ответа на вакцину [69].

Предыдущие исследования показали, что функциональные нарушения наблюдались у значительной части пациентов на срок до 1–2 лет, особенно снижение диффузионной способности легких [5, 7]. Распространенность стойких КТ-аномалий колебалась от 7 до 94% через год после выписки и варьировала в зависимости от тяжести заболевания [5, 7, 14–19]. В связи с этим некоторые авторы считают, что в дополнение к потере иммунной компетентности пациенты после COVID-19 подвержены развитию легочного фиброза [20–23]. Однако истинная степень легочного фиброза после COVID-19 не определена. Распространенность легочного фиброза или фиброподобных изменений широко варьирует в разных исследованиях и колеблется от 0 до 72% [18, 20–23].

Гистологические изменения в легких пациентов с COVID-19 демонстрируют пролиферацию фибробластов и интерстициальный фиброз, что, возможно, связано с участием трансформирующего фактора роста  $\beta$  [70]. Другими предрасполагающими факторами развития легочного фиброза считаются старший возраст, мужской пол, курение и диабет, сопутствующие легочные и сердечно-сосудистые заболевания [71–73], выраженная воспалительная реакция во время острого периода [70], лимфопения [74], снижение плазменного уровня ИФН- $\gamma$  [75], искусственная вентиляция легких, кислородотерапия, другая инфекция [70].

В нашем исследовании по результатам гистологического исследования выраженного фиброза с формированием «сот» не выявлено ни в одном наблюдении.

## Заключение

Таким образом, у пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 со стойкими респираторными симптомами, функциональными нарушениями и КТ-картиной

после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 не обнаружено истинного легочного фиброза. Выявленные изменения соответствуют актуальной и/или разрешающейся инфекции и воспалительному процессу.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
ДАП – диффузное альвеолярное повреждение  
ИФН – интерферон  
КТ – компьютерная томография  
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОГК – органы грудной клетки  
ОП – организуемая пневмония  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СКПВО – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа  
ЦМВ – цитомегаловирус

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>. Accessed: 14.12.2023.
2. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-7. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
3. Чучалин А.Г. COVID-19 и безопасность человека. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):253-4 [Chuchalin AG. COVID-19 and human safety. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(3):253-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200717
4. Лизинфельд И.А., Пшеничная Н.Ю., Паролина Л.Е., и др. Оценка факторов, влияющих на вероятность госпитализации больных COVID-19 с сопутствующей патологией, и разработка на их основе прогностической модели. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):57-63 [Lizinfeld IA, Pshenichnaya NYu, Parolina LE, et al. Assessing factors influencing the likelihood of hospitalization of COVID-19 patients with concomitant pathologies and developing a prognostic model based on them. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):57-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201323
5. Чучалин А.Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1333-9 [Chuchalin AG. Pulmonary fibrosis in patients who have had COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(11):1333-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201943
6. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). М. 2022 [Avdeiev SN, Adamian LV, Alekseeva EI, et al. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): vremennyye metodicheskiiye rekomendatsii. Versiia 15 (22.02.2022). Moscow. 2022 (in Russian)].
7. Маннанова И.В., Семенов В.Т., Понежева Ж.Б., и др. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19. *РМЖ.* 2021;4:22-5 [Mannanova IV, Semenov VT, Ponezheva ZhB, et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19. *RMJ.* 2021;4:22-5 (in Russian)].
8. Малеев В.В., Вединов С.М., Городин В.Н. Современные представления о церебральной дисфункции при COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2021;19(3):109-15 [Maleev VV, Vedinov SM, Gorodin VN. Modern concepts of cerebral dysfunction at COVID-19. *Infectious Diseases.* 2021;19(3):109-15 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2021-3-109-115
9. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1191-8. DOI:10.1093/cid/ciab611
10. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, de Alba IG, et al. Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes – a multicentre cohort study. *BMC Med.* 2022;20(1):92. DOI:10.1186/s12916-022-02292-6
11. Liu T, Wu D, Yan W, et al. Twelve-Month Systemic Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Patients Discharged From Hospital: A Prospective Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2022;74(11):1953-65. DOI:10.1093/cid/ciab703
12. Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):863-76. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00126-6
13. Chen Y, Ding C, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2021;19(1):191. DOI:10.1186/s12916-021-02056-8
14. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1-year Follow-up CT after Severe COVID-19. *Radiology.* 2021;301(3):E438-40. DOI:10.1148/radiol.2021210972
15. Pan F, Yang L, Liang B, et al. Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19. *Radiology.* 2022;302(3):709-19. DOI:10.1148/radiol.2021211199
16. Luger AK, Sonnweber T, Gruber L, et al. Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: The CovILD Study. *Radiology.* 2022;304(2):462-70. DOI:10.1148/radiol.211670
17. Eberst G, Claudé F, Laurent L, et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):23. DOI:10.1186/s13613-022-00997-8
18. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology.* 2022;303(2):444-54. DOI:10.1148/radiol.2021211746
19. Bocchino M, Lieto R, Romano F, et al. Chest CT-based Assessment of 1-year Outcomes after Moderate COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2022;305(2):479-85. DOI:10.1148/radiol.220019
20. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19:

- first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003690. DOI:10.1183/13993003.03690-2020
21. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):371-4. DOI:10.1164/rccm.202010-3823LE
  22. Caruso D, Guido G, Zerunian M, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. *Radiology.* 2021;301(2):E396-405. DOI:10.1148/radiol.2021210834
  23. Ravaglia C, Doglioni C, Chilosi M, et al. Clinical, radiological and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2022;60(4):2102411. DOI:10.1183/13993003.02411-2021
  24. Aesif SW, Bribriaco AC, Yadav R, et al. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(4):506-14. DOI:10.1093/ajcp/aqaa264
  25. Konopka KE, Perry W, Huang T, et al. Usual Interstitial Pneumonia is the Most Common Finding in Surgical Lung Biopsies from Patients with Persistent Interstitial Lung Disease Following Infection with SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine.* 2021;42:101209. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101209
  26. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e487-90. DOI:10.1093/cid/ciac722
  27. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169. DOI:10.3389/fmicb.2021.698169
  28. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022;23(2):210-6. DOI:10.1038/s41590-021-01113-x
  29. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int.* 2022;42(9):1523-30. DOI:10.1007/s00296-022-05146-9
  30. Liu Q, Mak JWY, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022;71(3):544-52. DOI:10.1136/gutjnl-2021-325989
  31. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70(4):698-706. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323020
  32. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100100. DOI:10.1016/j.jtauto.2021.100100
  33. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881-95.e20. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.014
  34. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257016. DOI:10.1371/journal.pone.0257016
  35. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID-19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:745758. DOI:10.3389/fcvm.2021.745758
  36. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):148. DOI:10.1186/s12933-022-01579-5
  37. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022;375(6578):267-9. DOI:10.1126/science.abm2052
  38. Ehab A, Reissfelder F, Laufer J, et al. Transbronchial lung cryobiopsy performed in acute COVID-19 pneumonia: first report. *Adv Respir Med.* 2021;89(1):72-4. DOI:10.5603/ARM.a2021.0032
  39. De Gopegui Miguélena PR, Chamarro MP, Vega LMC. Afectación endotelial por Covid-19 en criobiopsia pulmonar. *Archivos de Bronconeumología.* 2020;57:65. DOI:10.1016/j.arbres.2020.06.010
  40. Doglioni C, Ravaglia C, Rossi G, et al. Acute Lung injury evolution in Covid-19. *MedRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.08.09.20170910
  41. Barisione E, Grillo F, Ball L, et al. Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems. *Virchows Arch.* 2021;478(3):471-85. DOI:10.1007/s00428-020-02934-1
  42. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881-95.e20. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.014
  43. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol.* 2021;6(62):eabl4340. DOI:10.1126/sciimmunol.abl4340
  44. Wang C, Wang Z, Wang G, et al. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):114. DOI:10.1038/s41392-021-00527-1
  45. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996;24(1):163-72. DOI:10.1097/00003246-199601000-00026
  46. Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. *Nature.* 2021;589(7840):82-7. DOI:10.1038/s41586-020-2923-3
  47. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2011335. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335
  48. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-8. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70001-X
  49. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, et al. Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? *Front Immunol.* 2016;7:160. DOI:10.3389/fimmu.2016.00160
  50. Bozza FA, Salluh JJ, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care.* 2007;11(2):R49. DOI:10.1186/cc5783
  51. Pretorius L, Kell DB, Pretorius E. Iron Dysregulation and Dormant Microbes as Causative Agents for Impaired Blood Rheology and Pathological Clotting in Alzheimer's Type Dementia. *Front Neurosci.* 2018;12:851. DOI:10.3389/fnins.2018.00851
  52. Fitzridge R, Thompson M, eds. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists. Adelaide (AU): University of Adelaide Press, 2011.
  53. Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(4):426-39.
  54. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One.* 2014;9(2):e98819. DOI:10.1371/journal.pone.0098819
  55. Xu K, Cai H, Shen Y, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(2):147-57. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02
  56. Baek MS, Cha MJ, Kim MC, et al. Clinical and radiological findings of adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia from SARS-CoV-2 and endemic human coronaviruses. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245547. DOI:10.1371/journal.pone.0245547
  57. Di Felice G, Visci G, Teglia F, et al. Effect of cancer on outcome of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of studies of unvaccinated patients. *Elife.* 2022;11:e74634. DOI:10.7554/eLife.74634
  58. Wei J, Alfajaro MM, DeWeirdt PC, et al. Genome-wide CRISPR Screens Reveal Host Factors Critical for SARS-CoV-2 Infection. *Cell.* 2021;184(1):76-91.e13. DOI:10.1016/j.cell.2020.10.028
  59. Truong TT, Ryutov A, Pandey U, et al. Increased viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection: A consecutive case series. *EBioMedicine.* 2021;67:103355. DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103355
  60. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2291-3. DOI:10.1056/NEJMc2031364

61. Obeid M, Suffiotti M, Pellaton C, et al. Humoral Responses Against Variants of Concern by COVID-19 mRNA Vaccines in Immunocompromised Patients. *JAMA Oncol.* 2022;8(5):e220446. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.0446
62. Sjöwall J, Azharuddin M, Frodlund M, et al. SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in Systemic Lupus Erythematosus Patients Prior to Vaccination: Associations With Disease Activity, Antinuclear Antibodies, and Immunomodulatory Drugs During the First Year of the Pandemic. *Front Immunol.* 2021;12:724047. DOI:10.3389/fimmu.2021.724047
63. Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):863-76. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00126-6
64. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022;23(2):186-93. DOI:10.1038/s41590-021-01122-w
65. Mohanraj D, Bicknell K, Bhole M, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection-Comparative Determination of Seroprevalence in Two High-Throughput Assays versus a Sensitive Spike Protein ELISA. *Vaccines (Basel).* 2021;9(11):1310. DOI:10.3390/vaccines9111310
66. Sherina N, Piralla A, Du L, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection. *Med.* 2021;2(3):281-95.e4. DOI:10.1016/j.medj.2021.02.001
67. Jung JH, Rha MS, Sa M, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nat Commun.* 2021;12(1):4043. DOI:10.1038/s41467-021-24377-1
68. Zuo J, Dowell AC, Pearce H, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol.* 2021;22(5):620-6. DOI:10.1038/s41590-021-00902-8
69. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Hospitalization or Death Among Patients With Immune-Mediated Inflammatory Disease and COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2129639. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.29639
70. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2020;52(5):jrm00063. DOI:10.2340/16501977-2694
71. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis.* 2020;99:485-8. DOI:10.1016/j.ijid.2020.08.054
72. 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
73. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964. DOI:10.1155/2020/6175964
74. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428-55. DOI:10.1111/all.14657
75. Hu ZJ, Xu J, Yin JM, et al. Lower Circulating Interferon-Gamma Is a Risk Factor for Lung Fibrosis in COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2020;11:585647. DOI:10.3389/fimmu.2020.585647

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2023

# Роль спектрального анализа звуков кашля в диагностике COVID-19

А.В. Будневский<sup>✉1</sup>, Е.С. Овсянников<sup>1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>2</sup>, О.Н. Чопоров<sup>1</sup>, С.Н. Фейгельман<sup>1</sup>, А.В. Максимов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Воронеж, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить возможности использования спектрального анализа звуков кашля в диагностике новой коронавирусной инфекции COVID-19.

**Материалы и методы.** Проведена спектральная туссофонобарография у 218 пациентов, больных COVID-19 [48,56% – мужчины, 51,44% – женщины, средний возраст – 40,2 (32,4; 51,0) года], и у 60 здоровых лиц [50% – мужчины, 50% – женщины, средний возраст – 41,7 (32,2; 53,0) года] с индуцированным кашлем. Кашель индуцировался ингаляцией раствора лимонной кислоты в концентрации 20 г/л через небулайзер. Запись производилась с помощью контактного микрофона, расположенного на специальном штативе на расстоянии 15–20 см от лица испытуемого. Полученные записи обрабатывались в компьютерной программе, после чего проводился спектральный анализ звуков кашля при помощи алгоритмов преобразования Фурье. Оценивались следующие параметры звуков кашля: продолжительность кашлевого акта (мс), отношение энергии низких частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6000 Гц), частота максимальной энергии звука кашля (Гц).

**Результаты.** После статистической обработки выяснено, что параметры звука кашля больных COVID-19 отличаются от параметров кашля здоровых лиц. Полученные данные подставлены в разработанное регрессионное уравнение. Округленное до целых полученное число имело следующую интерпретацию: «0» – нет COVID-19, «1» – есть COVID-19.

**Заключение.** Методика показала высокие уровни чувствительности и специфичности. Помимо этого метод характеризуется достаточной простотой применения и не требует дорогостоящего оборудования, поэтому может применяться на практике для своевременной диагностики COVID-19.

**Ключевые слова:** спектральный анализ звуков кашля, COVID-19, кашель

**Для цитирования:** Будневский А.В., Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Чопоров О.Н., Фейгельман С.Н., Максимов А.В. Роль спектрального анализа звуков кашля в диагностике COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(3):228–232. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202636

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## The role of spectral analysis of cough sounds in the diagnosis of COVID-19

Andrey V. Budnevsky<sup>✉1</sup>, Evgeny S. Ovsyannikov<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Oleg N. Choporov<sup>1</sup>, Sofya N. Feigelman<sup>1</sup>, Alexey V. Maksimov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Voronezh State University, Voronezh, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the possibility of using spectral analysis of cough sounds in the diagnosis of a new coronavirus infection COVID-19.

**Materials and methods.** Spectral tussophonobarography was performed in 218 patients with COVID-19 [48.56% men, 51.44% women, average age 40.2 (32.4; 51.0)], in 60 healthy individuals [50% men, 50% women, average age 41.7 (32.2; 53.0)] with induced cough (by inhalation of citric acid solution at a concentration of 20 g/l through a nebulizer). The recording was made using a contact microphone located on a special tripod at a distance of 15–20 cm from the face of the subject. The resulting recordings were processed in a computer program, after which spectral analysis of cough sounds was performed using Fourier transform algorithms. The following parameters of cough sounds were evaluated: the duration of the cough act (ms), the ratio of the energy of low frequencies (60–600 Hz) to the energy of high frequencies (600–6000 Hz), the frequency of the maximum energy of the cough sound (Hz).

**Results.** After statistical processing, it was found out that the parameters of the cough sound of COVID-19 patients differ from the cough of healthy individuals. The obtained data were substituted into the developed regression equation. Rounded to integers, the resulting number had the following interpretation: "0" – there is no COVID-19, "1" – there is COVID-19.

**Conclusion.** The technique showed high levels of sensitivity and specificity. In addition, the method is characterized by sufficient ease of use and does not require expensive equipment, therefore it can be used in practice for timely diagnosis of COVID-19.

**Keywords:** spectral analysis of cough sounds, COVID-19, cough

**For citation:** Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Choporov ON, Feigelman SN, Maksimov AV. The role of spectral analysis of cough sounds in the diagnosis of COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):228–232. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202636

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Будневский Андрей Валериевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: budnev@list.ru

<sup>✉</sup>Andrey V. Budnevsky. E-mail: budnev@list.ru; ORCID: 0000-0002-1171-2746

Овсянников Евгений Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

Evgeny S. Ovsyannikov. ORCID: 0000-0002-8545-6255

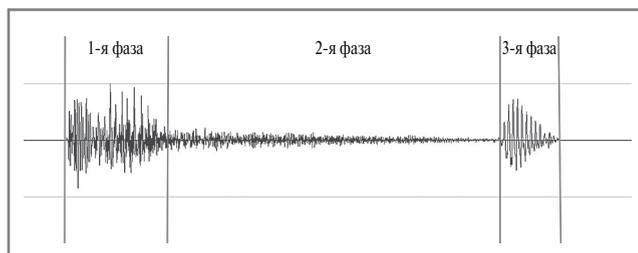
## Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это острая респираторная инфекция с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемая одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 [1]. Клинически заболевание проявляется следующими симптомами: лихорадка (99%), астеновегетативные проявления (70%), сухой кашель (59%), анорексия (40%), миалгия (35%), одышка (31%). Иногда встречаются такие симптомы, как боль в горле, ринорея, головная боль и желудочно-кишечные проявления (тошнота, диарея) [2]. Инкубационный период составляет 14 дней, однако чаще всего заболевание возникает на 4–5-й день после контакта с больным [3]. Основными методами диагностики COVID-19 на данный момент являются полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией, которая позволяет на ранних сроках заболевания выявить РНК SARS-CoV-2, иммунохроматографические исследования, выявление специфических иммуноглобулинов в крови. Вспомогательными методами диагностики являются общий анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, коагулограмма, пульсоксиметрия, электрокардиография, компьютерная томография (КТ) легких, ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей [4].

## Материалы и методы

Основную группу составили 218 пациентов [48,56% – мужчины, 51,44% – женщины, средний возраст 40,2 (32,4; 51,0) года], больных среднетяжелой формой COVID-19 (положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2) с поражением легочной паренхимы менее 25% по данным КТ грудной клетки, без предшествующих хронических заболеваний органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в ковидном отделении БУЗ ВО «ВГКБ №2 им К.В. Федяевского» с сентября по декабрь 2021 г. В группу сравнения вошли 60 здоровых лиц [50% – мужчины, 50% – женщины, средний возраст 41,7 (32,2; 53,0) года] без предшествующих хронических заболеваний органов дыхания и без COVID-19 (отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2).

Для оценки временных и спектральных характеристик звука кашля у испытуемых проводили спектральную тусофонобарографию (СТФБГ), позволяющую оценивать продолжительность и распределение звуков кашля по частотам. Запись звука осуществлялась при помощи микрофона трансформаторного типа с полосой пропускания 60 Гц – 24 КГц, сопротивлением 300 Ом и чувствительностью 90 Дб, подключенного к входу звуковой платы. Перед исследованием каждого испытуемого обучили правильному выполнению маневра кашля. Необходимо было достичь, но не превысить определенную силу кашля, для того,



**Рис. 1.** Визуальное разделение аудиограммы кашля на фазы.

**Fig. 1.** Visual separation of the cough audiogram into phases.

чтобы у всех была приблизительно одинаковая амплитуда, поэтому микрофон располагали параллельно полу на расстоянии 15–20 см от лица с помощью специально разработанного кронштейна, позволяющего изменять расстояние от микрофона до лица и от микрофона до крышки стола. Таким образом, требования для сравнения спектров частот были выполнены. Для уменьшения влияния шума и предотвращения наложения были отфильтрованы все звуковые сигналы с помощью фильтров Баттерворда с полосой пропускания от 60 до 6000 Гц (48 дБ/октава) [5].

У больных регистрировали спонтанный кашель. У здоровых лиц проводилась регистрация кашля, индуцированного ингаляцией раствора лимонной кислоты в концентрации 20 г/л через небулайзер [6].

Обработка звуков кашля, зарегистрированных в свободном акустическом поле, проводилась в компьютерной программе Sound Forge 15 (MAGIX Software GmbH, Germany). Кашлевые каскады (при наличии) разделены на отдельные кашлевые акты. Громкость была нормализована до 6 дБ. Частота сэмпирования составила 48 тыс. Гц. Каждый кашлевой акт был разделен на 3 фазы по следующему принципу (**рис. 1**):

- переход между 1 и 2-й фазами характеризуется снижением амплитуды звуковой волны на 50% и более в пределах 20 мс;
- переход между 2 и 3-й фазами характеризуется повышением амплитуды звуковой волны на 50% и более в пределах 20 мс.

Первая фаза соответствовала быстрому открытию голосовой щели, из которой под давлением выходил воздух. Вторая фаза соответствовала интервалу постоянного потока воздуха через открытую голосовую щель. Заключительная, 3-я фаза (непостоянная) возникала вследствие задержки потока воздуха закрытием голосовой щели и последующей периодической вибрации голосовых связок [7].

После этого проводился спектральный анализ звуков кашля с использованием алгоритма быстрого преобразо-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Авдеев Сергей Николаевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Чопоров Олег Николаевич** – д-р мед. наук, проф., проректор по цифровой трансформации ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

**Фейгельман Софья Николаевна** – ординатор каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

**Максимов Алексей Владимирович** – ст. препод. каф. цифровых технологий ФГБОУ ВО ВГУ

**Sergey N. Avdeev.** ORCID: 0000-0002-5999-2150

**Oleg N. Choporov.** ORCID: 0000-0002-3176-499X

**Sofya N. Feigelman.** ORCID: 0000-0003-4128-6044

**Alexey V. Maksimov.** ORCID: 0000-0002-3682-4891

**Таблица 1. Сравнительный анализ исследуемых параметров звуков кашля в основной группе и группе сравнения**

**Table 1. Comparative analysis of the studied parameters of cough sounds in the main group and the comparison group**

Параметр	Основная группа (n=218)	Группа сравнения (n=60)	p
T, мс	342,5 (277,0; 394,0)	400,5 (359,0; 457,0)	<b>0,0000</b>
T <sub>1</sub> , мс	45,0 (36,0; 57,0)	45,5 (37,5; 54,0)	0,9111
T <sub>2</sub> , мс	227,5 (190,0; 274,0)	264,0 (203,0; 326,5)	<b>0,0095</b>
T <sub>3</sub> , мс	81,0 (61,0; 113,0)	103,5 (72,0; 133,0)	<b>0,0046</b>
Q	0,3095 (0,223; 0,454)	0,4535 (0,3725; 0,619)	<b>0,0000</b>
Q <sub>1</sub>	0,392 (0,261; 0,564)	0,4565 (0,329; 0,7415)	<b>0,0183</b>
Q <sub>2</sub>	0,2035 (0,121; 0,313)	0,295 (0,2225; 0,414)	<b>0,0000</b>
Q <sub>3</sub>	0,736 (0,479; 1,174)	1,0065 (0,7745; 1,2115)	<b>0,0005</b>
F <sub>max</sub> , Гц	463,0 (274,0; 761,0)	347 (253,0; 488,0)	<b>0,0013</b>
F <sub>max1</sub> , Гц	440,0 (284,0; 619,0)	397,5 (266,5; 555,0)	0,1862
F <sub>max2</sub> , Гц	851,0 (374,0; 1507,0)	711,0 (202,5; 1519,0)	0,0764
F <sub>max3</sub> , Гц	313,0 (240,0; 400,0)	318,5 (226,0; 431,5)	0,6109

Примечание. T – общая продолжительность кашлевого акта; T<sub>1</sub> – продолжительность 1-й фазы кашля; T<sub>2</sub> – продолжительность 2-й фазы кашля; T<sub>3</sub> – продолжительность 3-й фазы кашля; Q – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6000 Гц) всего кашлевого акта; Q<sub>1</sub> – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6000 Гц) 1-й фазы кашля; Q<sub>2</sub> – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6000 Гц) 2-й фазы кашля; Q<sub>3</sub> – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6000 Гц) 3-й фазы кашля; F<sub>max</sub> – частота максимальной энергии всего звука кашлевого акта; F<sub>max1</sub> – частота максимальной энергии звука 1-й фазы кашля; F<sub>max2</sub> – частота максимальной энергии звука 2-й фазы кашля; F<sub>max3</sub> – частота максимальной энергии звука 3-й фазы кашля.

вания Фурье<sup>1</sup>. Оценивались следующие временно-частотные параметры:

- продолжительность кашля (T) и каждой фазы по отдельности (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>), мс;
- отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6000 Гц) кашлевого акта полностью (Q) и каждой фазы в отдельности (Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>);

- частота максимальной энергии звука кашлевого акта полностью (F<sub>max</sub>) и каждой фазы по отдельности (F<sub>max1</sub>, F<sub>max2</sub>, F<sub>max3</sub>), Гц.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statgraphics Centurion 18 (Statgraphics Technologies, Inc., USA). Нормальность распределения данных оценивалась с помощью нормализованных коэффициентов эксцесса и асимметрии. Численные значения параметров представлены в виде медианы, в скобках указаны 25 и 75% перцентили. Сравнение двух выборок по количественным показателям проводилось с применением рангового U-теста Манна-Уитни. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости p < 0,05.

## Результаты

Основная группа и группа сравнения не различались по полу и возрасту. В табл. 1 приведены исследуемые параметры обеих групп.

Исходя из данных табл. 1, можно сделать вывод: кашель больных COVID-19 характеризуется меньшей продолжительностью и преобладанием более высоких частот по сравнению с индуцированным кашлем здоровых лиц. Различия звуков кашля по временно-частотным параметрам могут иметь определенную диагностическую и дифференциально-диагностическую ценность.

Полученные параметры спектрального анализа подставлялись в разработанное регрессионное уравнение. Третья фаза звука кашля является непостоянной (отсутствует у 10–20% лиц вне зависимости от наличия или отсутствия той или иной патологии), поэтому показатели данной фазы не учитывались в уравнении, чтобы не дискредитировать метод у испытуемых с такой индивидуальной особенностью.

Значение интегрального показателя Y округлялось до целого числа – 0 или 1; при значении Y, равном «0», определялось отсутствие у субъекта исследования коронавирусной инфекции COVID-19, при значении Y, равном «1», определялось наличие у субъекта исследования коронавирусной инфекции COVID-19<sup>2</sup>.

$$Y = e^{\text{reg}} / (1 + e^{\text{reg}}),$$

$$\begin{aligned} \text{где } \text{reg} = & -88,7576 - 0,519581T + 2,53078T_1 + 0,730702T_2 + \\ & + 184,136Q + 20,9326Q_1 - 91,6469Q_2 + 0,141838F_{\text{max}} - \\ & - 0,0363499F_{\text{max1}} + 0,00409225F_{\text{max2}} - 0,0000720845T^2 + \\ & + 0,00159507TT_1 + 0,00194451TT_2 + 0,85427TQ - 0,474393TQ_1 - \\ & - 0,597649TQ_2 - 0,000322988TF_{\text{max}} + 0,000271569TF_{\text{max1}} - \\ & - 0,0000125667TF_{\text{max2}} - 0,00227204T^2 - 0,00467295T_1T_2 - \\ & - 5,53114T_1Q + 1,90685T_1Q_1 + 1,89723T_1Q_2 - 0,000221993T_1F_{\text{max}} - \\ & - 0,000472206T_1F_{\text{max1}} - 0,000266677T_1F_{\text{max2}} - 0,00187947T_2^2 - \\ & - 1,39386T_2Q + 0,317866T_2Q_1 + 0,894015T_2Q_2 - \\ & - 0,0000675111T_2F_{\text{max}} - 0,000165248T_2F_{\text{max1}} - \\ & - 0,0000421008T_2F_{\text{max2}} - 59,636Q^2 + 240,242QQ_1 + 59,7047QQ_2 - \\ & - 0,135556QF_{\text{max}} + 0,0577676QF_{\text{max1}} + 0,00293814QF_{\text{max2}} - \\ & - 28,8388Q_1^2 - 257,268Q_1Q_2 + 0,00585586Q_1F_{\text{max}} - \\ & - 0,03006Q_1F_{\text{max1}} + 0,00977002Q_1F_{\text{max2}} + 80,345Q_2^2 + \\ & + 0,186628Q_2F_{\text{max}} - 0,036913Q_2F_{\text{max1}} - \\ & - 0,0184737Q_2F_{\text{max2}} + 0,0000320108F_{\text{max}}^2 - 0,0000551759F_{\text{max}}F_{\text{max1}} + \\ & + 0,0000213366F_{\text{max}}F_{\text{max2}} + 0,000011152F_{\text{max1}}^2 + \\ & + 0,00000588814F_{\text{max1}}F_{\text{max2}} + 0,00000324033F_{\text{max2}}^2. \end{aligned}$$

<sup>1</sup>Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022665391/ 15.08.2022. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Авдеев С.Н. и др. Спектральный анализ кашля. Режим доступа: <https://onlinepatent.ru/software/2022665391/> Ссылка активна на 18.10.2022.

<sup>2</sup>Патент РФ на изобретение №2776535/ 21.07.2022. Бюл. №21. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Авдеев С.Н. и др. Способ экспресс-выявления коронавирусной инфекции COVID-19 с помощью метода спектрального анализа звуков кашля. Режим доступа: <https://findpatent.ru/patent/277/2776535.html>. Ссылка активна на 18.10.2022.

**Таблица 2. Результаты верификации диагностической модели****Table 2. Results of verification of the diagnostic model**

Группа обследованных	Диагноз по модели	
	COVID-19	здоровые лица
Больные COVID-19 (n=218)	214 человек (98,2%)	4 человека (1,8%)
Здоровые лица (n=60)	4 человека (6,7%)	56 человек (93,3%)

Результаты верификации диагностической модели представлены в табл. 2.

Практическая реализуемость предлагаемого способа иллюстрируется примерами из клинической практики.

### Пример 1

Больной М., 44 года, с жалобами на выраженную слабость, повышение температуры тела до 37,5°C, сухой кашель обратился в поликлинику по месту жительства. Было выяснено, что за 4 дня до появления указанных симптомов пациент контактировал с больным COVID-19. При объективном исследовании патологических изменений не выявлено. Пациенту выполнили ПЦР-диагностику мазка из носоглотки на COVID-19, который оказался положительным. При КТ-исследовании обнаружилось несколько очагов уплотнения по типу «матового стекла», занимающих 5–10% паренхимы легких. Была проведена СТФБГ; по результатам исследования определили показатели:  $T = 340,1$  мс;  $T_1 = 42,0$  мс;  $T_2 = 220,0$  мс;  $Q = 0,309$ ;  $Q_1 = 0,391$ ;  $Q_2 = 0,203$ ;  $F_{\max} = 450,0$  Гц;  $F_{\max1} = 339,0$  Гц;  $F_{\max2} = 847,0$  Гц.

На основании полученных данных решено регрессионное уравнение

$$Y = e^{\text{reg}} / (1 + e^{\text{reg}}) = 0,997772444,$$

где  $\text{reg} = -88,7576 - 0,519581 \times 340,1 + 2,53078 \times 42,0 + 0,730702 \times T_2 + 184,136 \times 0,309 + 20,9326 \times 0,391 - 91,6469 \times 0,203 + 0,141838 \times 450,0 - 0,0363499 \times 339,0 + 0,00409225 \times 847,0 - 0,0000720845 \times 340,1^2 + 0,00159507 \times 340,1 \times 42,0 + 0,00194451 \times 340,1 \times 220,0 + 0,85427 \times 340,1 \times 0,309 - 0,474393 \times 340,1 \times 0,391 - 0,597649 \times 340,1 \times 0,203 - 0,000322988 \times 340,1 \times 450,0 + 0,000271569 \times 340,1 \times 339,0 - 0,0000125667 \times 340,1 \times 847,0 - 0,00227204 \times 42,0^2 - 0,00467295 \times 42,0 \times 220,0 - 5,53114 \times 42,0 \times 0,309 + 1,90685 \times 42,0 \times 0,391 + 1,89723 \times 42,0 \times 0,203 - 0,000221993 \times 42,0 \times 450,0 - 0,000472206 \times 42,0 \times 339,0 - 0,000266677 \times 42,0 \times 847,0 - 0,00187947 \times 220,0^2 - 1,39386 \times 220,0 \times 0,309 + 0,317866 \times 220,0 \times 0,391 + 0,894015 \times 220,0 \times 0,203 - 0,0000675111 \times 220,0 \times 450,0 - 0,000165248 \times 220,0 \times 339,0 - 0,0000421008 \times 220,0 \times 847,0 - 59,636 \times 0,309^2 + 240,242 \times 0,309 \times 0,391 + 59,7047 \times 0,309 \times 0,203 - 0,135556 \times 0,309 \times 450,0 + 0,0577676 \times 0,309 \times 339,0 + 0,00293814 \times 0,309 \times 847,0 - 28,8388 \times 0,391^2 - 257,268 \times 0,391 \times 0,203 + 0,00585586 \times 0,391 \times 450,0 - 0,03006 \times 0,391 \times 339,0 + 0,00977002 \times 0,391 \times 847,0 + 80,345 \times 0,203^2 + 0,186628 \times 0,203 \times 450,0 - 0,036913 \times 0,203 \times 339,0 - 0,0184737 \times 0,203 \times 847,0 + 0,0000320108 \times 450,0^2 - 0,0000551759 \times 450,0 \times 339,0 + 0,0000213366 \times 450,0 \times 847,0 + 0,000011152 \times 339,0^2 + 0,00000588814 \times 339,0 \times 847,0 + 0,00000324033 \times 847,0^2 = 6,104620237.$

После округления полученного значения ( $Y = 0,997772444$ ) до целого числа получили 1, что, соответственно, интерпретируется как наличие заболевания (COVID-19).

### Пример 2

Больной Д., 39 лет, с жалобами на боли в горле, повышение температуры до 37,5°C, слабость, головную боль, насморк вызвал на дом участкового терапевта. После сбора анамнеза и объективного исследования доктор поставил пациенту диагноз острой респираторной вирусной инфекции и назначил соответствующее лечение. Проведена ПЦР-диагностика мазка из носоглотки в связи с повышенной заболеваемостью COVID-19 в регионе. Результат оказался отрицательным. Проведена СТФБГ; по результатам исследования определили показатели:  $T = 400,3$  мс;  $T_1 = 45,0$  мс;  $T_2 = 247,1$  мс;  $Q = 0,4532$ ;  $Q_1 = 0,4565$ ;  $Q_2 = 0,384$ ;  $F_{\max} = 347,0$  Гц;  $F_{\max1} = 399,4$  Гц;  $F_{\max2} = 800,0$  Гц.

На основании полученных данных решено регрессионное уравнение

$$Y = e^{\text{reg}} / (1 + e^{\text{reg}}) = 0,001672369,$$

где  $\text{reg} = -88,7576 - 0,519581 \times 400,3 + 2,53078 \times 45,0 + 0,730702 \times 247,1 + 184,136 \times 0,4532 + 20,9326 \times 0,4565 - 91,6469 \times 0,384 + 0,141838 \times 347,0 - 0,0363499 \times 399,4 + 0,00409225 \times 800,0 - 0,0000720845 \times 400,3^2 + 0,00159507 \times 400,3 \times 45,0 + 0,00194451 \times 400,3 \times 247,1 + 0,85427 \times 400,3 \times 0,4532 - 0,474393 \times 400,3 \times 0,4565 - 0,597649 \times 400,3 \times 0,384 - 0,000322988 \times 400,3 \times 347,0 + 0,000271569 \times 400,3 \times 399,4 - 0,0000125667 \times 400,3 \times 800,0 - 0,00227204 \times 45,0^2 - 0,00467295 \times 45,0 \times 247,1 - 5,53114 \times 45,0 \times 0,4532 + 1,90685 \times 45,0 \times 0,4565 + 1,89723 \times 45,0 \times 0,384 - 0,000221993 \times 45,0 \times 347,0 - 0,000472206 \times 45,0 \times 399,4 - 0,000266677 \times 45,0 \times 800,0 - 0,00187947 \times 247,1^2 - 1,39386 \times 247,1 \times 0,4532 + 0,317866 \times 247,1 \times 0,4565 + 0,894015 \times 247,1 \times 0,384 - 0,0000675111 \times 247,1 \times 347,0 - 0,000165248 \times 247,1 \times 399,4 - 0,0000421008 \times 247,1 \times 800,0 - 59,636 \times 0,4532^2 + 240,242 \times 0,4532 \times 0,4565 + 59,7047 \times 0,4532 \times 0,384 - 0,135556 \times 0,4532 \times 347,0 + 0,0577676 \times 0,4532 \times 399,4 + 0,00293814 \times 0,4532 \times 800,0 - 28,8388 \times 0,4565^2 - 257,268 \times 0,4565 \times 0,384 + 0,00585586 \times 0,4565 \times 347,0 - 0,03006 \times 0,4565 \times 399,4 + 0,00977002 \times 0,4565 \times 800,0 + 80,345 \times 0,384^2 + 0,186628 \times 0,384 \times 347,0 - 0,036913 \times 0,384 \times 399,4 - 0,0184737 \times 0,384 \times 800,0 + 0,0000320108 \times 347,0^2 - 0,0000551759 \times 347,0 \times 399,4 + 0,0000213366 \times 347,0 \times 800,0 + 0,000011152 \times 399,4^2 + 0,00000588814 \times 399,4 \times 800,0 + 0,00000324033 \times 800,0^2 = -6,391840135.$

После округления полученного значения ( $Y = 0,001672369$ ) до целого числа получили 0, что, соответственно, интерпретируется как отсутствие заболевания (COVID-19). По данным исследования методом ПЦР на SARS-CoV-2 мазка из носоглотки – отрицательный тест, т.е. пациент без COVID-19. Таким образом, сделанный вывод подтвердился.

### Обсуждение

Своевременная диагностика COVID-19 крайне важна, так как заболевание может приводить к тяжелым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, центральной нервной и других систем организма человека [8].

Выявлено, что кашель больных COVID-19 обладает меньшей продолжительностью и преобладанием высоких частот по сравнению с индуцированным кашлем здоровых лиц. Данный феномен может иметь определенную диагностическую и дифференциально-диагностическую ценность, его патанатомическая и патофизиологическая обоснованность требует дальнейшего изучения. Полученные в результате СТФБГ данные подставлены в разработанное регрессионное уравнение. Результат округлялся до целых и интерпретирован следующим образом: «1» – есть COVID-19, «0» – нет COVID-19.

Нехватка диагностических методов, а также стертость клинических проявлений в начале заболевания приводят к несвоевременной диагностике и ухудшению прогноза. Метод СТФБГ не требует дорогостоящего оборудования, характеризуется достаточной простотой выполнения, имеет высокие показатели чувствительности, специфичности, поэтому может использоваться на практике в диагностике COVID-19.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, протокол №3 от 21.06.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, Protocol №3 of 21.06.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

#### Список сокращений

КТ – компьютерная томография  
ПЦР – полимеразная цепная реакция

СТФБГ – спектральная туссофонобарография

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хайтович А.Б., Ермачкова П.А. Патогенез COVID-19. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(4):113-32 [Khaitovich AB, Ermachkova PA. Pathogenesis OF COVID-19. *Tauride Medico-Biological Bulletin*. 2020;23(4):113-32 (in Russian)]. DOI:10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
4. Qasem A, Shaw AM, Elkamel E, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnostic Tools: A Focus on Detection Technologies and Limitations. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(2):728-48. DOI:10.3390/cimb43020053
5. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В., и др. Спектральная туссофонобарография – метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2003;6:32-6 [Semenkova GG, Provotorov VM, Sychev VV, et al. Spectral toussophonobarography is a method for assessing the reversibility of bronchial obstruction in patients with bronchial asthma. *Pulmonology*. 2003;6:32-6 (in Russian)].
6. Morice AH, Kitt MM, Ford AP, et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900439. DOI:10.1183/13993003.00439-2019
7. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Овсянников Е.С. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии. *Пульмонология*. 2006;6:56-61 [Semenkova GG, Provotorov VM, Ovsyannikov ES. Investigation of cough caused by gastroesophageal reflux disease using the methods of tussography and spectral toussophonobarography. *Pulmonology*. 2006;6:56-61 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2006-6-56-61
8. Абдурахимов А.Х., Херай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения. *Re-health journal*. 2021;4(12):61-74 [Abdurakhimov AH, Hergai LN, Yusupova SK. COVID-19 and its complications. *Re-health journal*. 2021;4(12):61-74 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Глобальное обследование молодежи 13–15 лет о потреблении табака в Российской Федерации: динамическое наблюдение 2004–2021 гг.

О.О. Салагай<sup>1</sup>, Г.М. Сахарова<sup>✉2</sup>, Н.С. Антонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Статья посвящена анализу результатов Глобального обследования молодежи 13–15 лет о потреблении табака, проведенного в 2004, 2015 и 2021 г. в Хабаровске, Новосибирске, Чебоксарах, Москве, Пскове и Российской Федерации в целом. Анализируются динамика потребления табачной и никотинсодержащей продукции, тренды в потреблении табака (курительного и/или бездымного), электронных средств доставки никотина (ЭСДН) и электронных средств нагревания табака (ЭСНТ).

**Материалы и методы.** Обследования проводили с использованием репрезентативных выборок, сформированных на базе всех государственных школ, имеющих 7–9-е классы. Формирование выборок в 2004, 2015 и 2021 г. осуществляли с применением двухступенчатой выборки: выбор школ, выбор классов. Формирование национальной выборки в 2021 г. включало 3 этапа: выбор муниципальных образований, выбор школ, выбор классов. Опрос проводили среди всех учеников выбранных классов. В обследованиях использовали один и тот же вопросник, в который в 2015 и 2021 г. добавлены вопросы по ЭСДН и ЭСНТ. Общее число респондентов составило 38 345, общий уровень ответов – более 90%.

**Результаты.** В Российской Федерации в 2004–2021 гг. среди молодежи 13–15 лет выявлено статистически значимое снижение распространенности потребления табака с 27,3 до 11,0%, пассивного курения в домах – с 76,4 до 23,1%, в закрытых общественных местах – с 89,4 до 23,7%. Обнаружен рост потребления ЭСДН и ЭСНТ до 16,7 и 3,5% соответственно. Подобные тренды в потреблении табачной и никотинсодержащей продукции выявлены во всех обследуемых городах.

**Заключение.** Принятие в 2013 г. Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» оказало существенное противодействие потреблению табака подростками и снизило среди них в 3 раза распространенность активного и пассивного курения.

**Ключевые слова:** табак, электронные сигареты, нагреваемый табак, распространенность потребления табака, распространенность потребления электронных сигарет, GYTS, опросы по табаку среди подростков, потребление электронных сигарет подростками

**Для цитирования:** Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Глобальное обследование молодежи 13–15 лет о потреблении табака в Российской Федерации: динамическое наблюдение 2004–2021 гг. Терапевтический архив. 2024;96(3):233–239.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202633

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Global study on tobacco use among youth 13–15 years old in the Russian Federation: dynamic surveillance 2004–2021

Oleg O. Salagay<sup>1</sup>, Galina M. Sakharova<sup>✉2</sup>, Nikolay S. Antonov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

## Abstract

The article is devoted to the analysis of the results of the global surveys among youth 13–15 years old on tobacco consumption, conducted in 2004, 2015, 2021 in Khabarovsk, Novosibirsk, Cheboksary, Moscow, Pskov and the Russian Federation. The dynamics and trends in consumption of tobacco, electronic nicotine delivery systems (ENDS) and heated tobacco products (HTPs) are analyzed.

**Materials and methods.** The surveys used representative samples formed on the basis of all public schools. In 2004, 2015 and 2021 regional sampling included two stages. In 2021 national sampling included three stages: the selection of municipalities, schools and classes. All students of the selected classes were asked. The surveys used the same questionnaire. The total number of respondents – 38 345, the overall response rate – more than 90%.

**Results.** In the Russian Federation, in 2004–2021 among students aged 13–15, the prevalence of tobacco consumption decreased from 27.3 to 11.0%, passive smoking in homes from 76.4 to 23.1%, in closed public places from 89.4 to 23.7%. The consumption of ENDS and HTPs increased up to 16.7 and 3.5% respectively. Similar trends in consumption of products, passive smoking were identified in all the cities.

**Conclusion.** The adoption in 2013 of the Federal Law "On protecting the health of citizens from the effects of second hand tobacco smoke, the consequences of tobacco consumption or the consumption of nicotine-containing products" had a significant impact on tobacco use by adolescents and reduced the prevalence of tobacco consumption and passive smoking among them by 3 times.

**Keywords:** tobacco, e-cigarettes, heated tobacco, prevalence of tobacco use, prevalence of e-cigarette use, GYTS, adolescent tobacco surveys, adolescent e-cigarette use

**For citation:** Salagay OO, Sakharova GM, Antonov NS. Global study on tobacco use among youth 13–15 years old in the Russian Federation: dynamic surveillance 2004–2021. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):233–239. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202633

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сахарова Галина Михайловна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. общественного здоровья и демографии ФГБУ ЦНИИОИЗ. E-mail: pulmomail@gmail.com

✉ Galina M. Sakharova. E-mail: pulmomail@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7230-2647

## Введение

Потребление табака – один из основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний (НИЗ) [1]. В настоящее время доказано, что оно приводит к развитию более 20 различных видов рака и многих других инвалидирующих заболеваний [2]. Получившие широкое распространение в последнее десятилетие электронные средства доставки никотина (ЭСДН) помимо никотина содержат в аэрозоле, образуемом при их потреблении, вредные для здоровья вещества, приводящие к развитию серьезных заболеваний [3, 4]. Электронные средства нагревания табака (ЭСНТ) содержат табак, при нагревании которого с помощью металлического нагревательного устройства до достаточно высокой температуры начинают гореть некоторые составляющие табачного листа, образуя токсические вещества, вызывающие развитие НИЗ и рака, так же как и при потреблении других курительных табачных изделий [5, 6].

Воздействие окружающего табачного дыма (пассивное курение) также приводит к развитию серьезных заболеваний, от которых ежегодно умирают 1,2 млн человек [7]. Во всем мире почти 1/2 всего детского населения подвергается воздействию окружающего табачного дыма, а также каждый год 65 тыс. детей умирают от болезней, вызванных им.

Активное и пассивное курение табака приводит к возникновению различных проблем со здоровьем в подростковом возрасте, а также является фактором риска развития серьезных заболеваний во взрослом возрасте [8]. Курение сигарет в подростковом возрасте замедляет рост легких, которые не достигают своего максимального функционального развития. Подростки-курильщики сообщают, что они значительно чаще, чем их некурящие сверстники, испытывают одышку, приступы кашля, выделение мокроты, свистящее дыхание и общее ухудшение физического состояния. Курение детей и подростков связано с повышенным риском раннего атеросклеротического поражения сосудов и может приводить к развитию серьезных сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

Потребление бездымного табака молодыми людьми также связано с последствиями для здоровья, включая дегенерацию пародонта, поражение мягких тканей ротовой полости и общие системные изменения. Доказано, что его потребление вызывает у них такую же зависимость, как и у взрослых [8]. Кроме того, они с большей вероятностью становятся курильщиками сигарет, чем те, кто его не потреблял.

Соответственно, потребление табака молодыми людьми является важным предотвратимым фактором риска НИЗ и преждевременной смерти. Для систематического мониторинга распространенности потребления табака подростками 13–15 лет в 1998 г. Всемирная организация здравоохранения инициировала реализацию проекта «Глобальное обследование молодежи 13–15 лет о потреблении табака (GYTS)» [9]. В настоящее время обследование GYTS является международным стандартом мониторинга распространенности потребления табачной и никотинсодержащей продукции подростками, пассивного курения, а также отслеживания других ключевых показателей, необходимых для организации эффективной борьбы против табака.

Результаты опросов GYTS, проведенных в 140 странах мира в 2010–2018 гг., показали, что глобальная распространенность потребления табака среди подростков в возрасте 13–15 лет в 2018 г. оставалась на достаточно высоком уровне, составляя 11,3 и 6,1% у мальчиков и девочек соответственно [9, 10]. В 2010–2018 гг. распространенность курения снизилась в 80 странах (относительное снижение – ОС – 57,1%), не изменилась в 39 странах и увеличилась в 21 стране (относительное увеличение – ОУ – 15,0%). При этом потребление других курительных табачных изделий, включая кальяны, увеличилось в 81 стране (ОУ 59,1%), тогда как в других осталось неизменным.

В Российской Федерации GYTS проводили на национальном уровне в 2004 и 2021 г., а также на региональном уровне в Хабаровске, Новосибирске, Чебоксарах, Москве и Пскове в 2004, 2015 и 2021 г. [11]. Данная статья посвящена анализу результатов проведенных обследований. В ней изучается динамика распространенности потребления табачной и никотинсодержащей продукции за 2004–2021 гг., приводится анализ трендов и тенденций в потреблении подростками табака (курительного и/или бездымного), ЭСДН и ЭСНТ.

## Материалы и методы

### Дизайн обследования

Обследование проводили с использованием репрезентативной выборки на базе государственных школ, имеющих 7–9-е классы, в Российской Федерации (национальный уровень, 2004 и 2021 г.) и в 5 городах (региональный уровень, 2004, 2015 и 2021 г.): Хабаровске, Новосибирске, Чебоксарах, Москве, Пскове.

Формирование национальной выборки в 2004 г. и региональных выборок проводили на базе государственных школ с применением двухступенчатого кластерного алгоритма. Этап I состоял в выборе школ с вероятностью выбора, пропорциональной числу обучающихся данной школы в возрасте 13–15 лет. Этап II заключался в систематическом отборе с равной вероятностью (со случайным стартом) классов из каждой выбранной на первоначальном этапе школы. Опрос проводили среди всех учеников выбранных классов.

Формирование национальной выборки в 2021 г. осуществляли в 3 этапа. На этапе I в рамках выборки включили все муниципальные образования Российской Федерации с указанием числа проживающих в них подростков 13–15 лет, из которых сформировали выборку муниципальных образований с пропорциональной числу подростков вероятностью выбора. В рамках выборки этапа II включили все государственные школы муниципальных образований, выбранных на этапе I. Формирование выборки на обоих этапах проводили по алгоритмам, описанным ранее.

При обработке результатов опроса учитывали только ответы подростков 13–15 лет. Всего в опросах приняли участие 38 345 обучающихся. Общий уровень ответов составил 91%.

### Вопросник

Во всех обследованиях использовали один и тот же основной опросник, созданный на базе международного стандартного опросника GYTS, в который включили до-

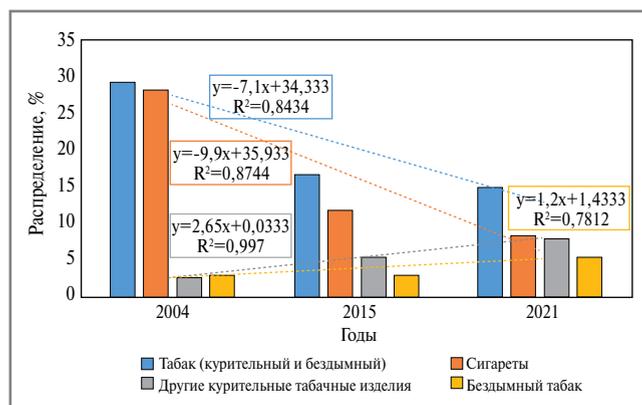
## Информация об авторах / Information about the authors

**Саагай Олег Олегович** – канд. мед. наук, статс-секретарь – зам. министра Минздрава России

**Антонов Николай Сергеевич** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. общественного здоровья и демографии ФГБУ ЦНИИОИЗ

**Oleg O. Salagay.** ORCID: 0000-0002-4501-7514

**Nikolay S. Antonov.** ORCID: 0000-0003-0279-1080



**Рис. 1.** Динамика распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других курительных табачных изделий и бездымного табака среди молодежи 13–15 лет в Хабаровске, GYTS 2004–2021 гг.

**Fig. 1.** Dynamics of prevalence of tobacco consumption (smoking and/or smokeless), cigarette smoking, other smoking tobacco products and smokeless tobacco among young people aged 13–15 in Khabarovsk, GYTS 2004–2021.

полнительные вопросы по ЭСДН (2015 г.) и ЭСНТ (2021 г.). В результате вопросник опроса 2021 г. содержал 78 вопросов с несколькими вариантами ответов по следующему основному разделам: общие сведения, потребление табачных изделий, потребление кальяна, курение табака, потребление бездымного табака, использование электронных сигарет, использование изделий из нагреваемого табака, отношение к прекращению курения, пассивное курение, способы приобретения табачных и никотинсодержащих изделий, анти-табачная реклама, реклама табачных и никотинсодержащих изделий, отношение к потреблению табака.

### Сбор данных

Опрос обучающихся в соответствии со сформированными выборками проводили в муниципальных образованиях при содействии региональных и местных органов управления образованием.

Процедуру проведения опроса строили на принципах анонимного и добровольного участия. Каждый обучающийся получал вопросник и ответный лист, который он заполнял самостоятельно в классе в отведенное для проведения опроса время.

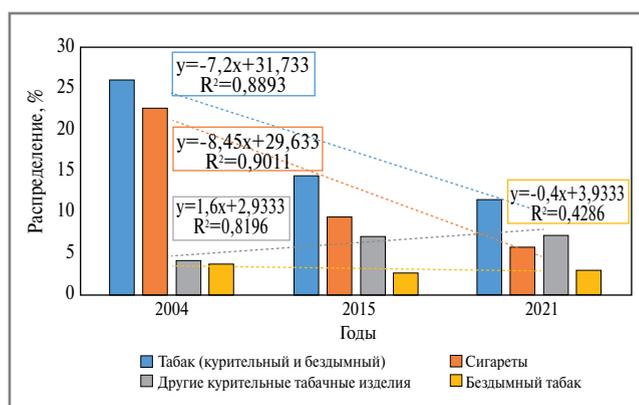
### Анализ данных

Весовые коэффициенты для каждого обучающегося, равные первоначальной вероятности выбора респондента на основе плана выборки, после проведения опроса корректировали для учета непреднамеренного дисбаланса выборки, возникающего в процессе проведения обследования (отсутствие ответов, корректировка числа учеников в школе или классе и т.д.).

При статистическом анализе производили расчет взвешенных оценок показателей и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для выявления и оценки трендов показателей использовали метод линейной аппроксимации с расчетом показателя ее достоверности  $R^2$ .

### Результаты

Динамику потребления табака оценивали по показателям распространенности использования табака (курительного и/или бездымного). По результатам опроса рассчитывали про-



**Рис. 2.** Динамика распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других курительных табачных изделий и бездымного табака среди молодежи 13–15 лет в Новосибирске, GYTS 2004–2021 гг.

**Fig. 2.** Dynamics of prevalence of tobacco consumption (smoking and/or smokeless), cigarette smoking, other smoking tobacco products and smokeless tobacco among young people aged 13–15 in Novosibirsk, GYTS 2004–2021.

центное распределение молодежи 13–15 лет по потреблению любых табачных изделий (курительный и бездымный табак), сигарет (сигареты промышленного производства, папиросы, самокрутки), других курительных табачных изделий (трубки, сигары, мини-сигары/сигариллы, кальян и биди), бездымного табака (нюхательный и жевательный табак, снюс и насвай).

Динамику потребления никотинсодержащих изделий оценивали по показателям распространенности потребления ЭСДН (электронные сигареты и другие устройства для вейпинга, такие как JUUL, Vype, MESH) и ЭСНТ (IQOS, glo, PLOOM, Tech, Eclipse).

При расчете показателей потребления табачных и никотинсодержащих изделий учитывали респондентов, ответивших, что они потребляли их в течение 30 дней, предшествующих опросу (нынешние курильщики).

Динамику пассивного курения оценивали по показателям воздействия табачного дыма на подростков в домах и закрытых общественных местах. Кроме того, проводили оценку факта курения другими людьми в здании и/или на территории школы.

Результаты опроса GYTS 2004–2021 гг. представлены для 5 городов и Российской Федерации в целом.

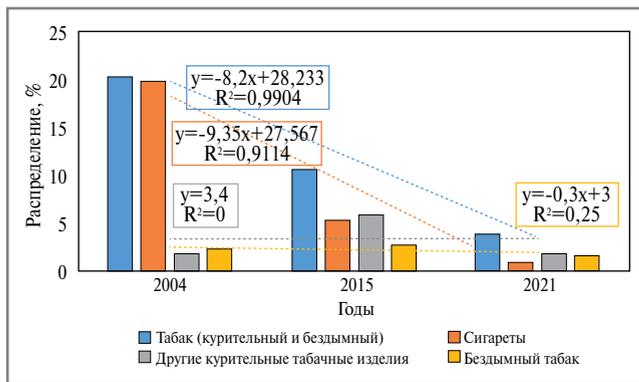
### Хабаровск

Тренды распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других курительных табачных изделий и бездымного табака среди подростков 13–15 лет в Хабаровске в 2004–2021 гг. представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, в 2004–2021 гг. наблюдался устойчивый тренд снижения потребления табака (курительного и/или бездымного) с высокой достоверностью аппроксимации ( $R^2=0,8434$ ). Данное снижение в основном обусловлено существенным снижением распространенности курения сигарет ( $R^2=0,8744$ ). В то же время отмечен тренд увеличения распространенности потребления других курительных табачных изделий ( $R^2=0,997$ ) и бездымного табака ( $R^2=0,7812$ ).

### Новосибирск

Тренды распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других



**Рис. 3.** Динамика распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других курительных табачных изделий и бездымного табака среди молодежи 13–15 лет в Чебоксарах, GYTS 2004–2021 гг.

*Fig. 3.* Dynamics of prevalence of tobacco use (smoking and/or smokeless), cigarette smoking, use of other smoked tobacco products and smokeless tobacco among young people aged 13–15 in Cheboksary, GYTS 2004–2021.

курительных табачных изделий и бездымного табака среди подростков 13–15 лет в Новосибирске в 2004–2021 гг. представлены на **рис. 2**.

Как видно из **рис. 2**, в 2004–2021 наблюдались достоверные тренды снижения потребления курительного и/или бездымного табака ( $R^2=0,8893$ ), курения сигарет ( $R^2=0,9011$ ). Распространенность потребления бездымного табака в 2004–2021 гг. осталась без изменения, а курение других табачных изделий выросло ( $R^2=0,8196$ ).

### Чебоксары

Тренды распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других курительных табачных изделий и бездымного табака среди подростков 13–15 лет в Чебоксарах в 2004–2021 гг. представлены на **рис. 3**.

Как видно из **рис. 3**, в 2004–2021 гг. наблюдались устойчивые тренды снижения распространенности потребления курительного и/или бездымного табака ( $R^2=0,9904$ ), курения сигарет ( $R^2=0,9114$ ). Распространенность потребления других курительных табачных изделий и бездымного табака не менялась.

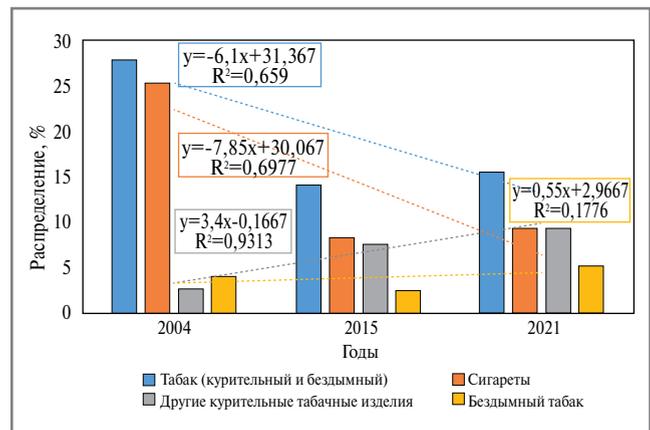
### Москва

Тренды распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других курительных табачных изделий и бездымного табака среди подростков 13–15 лет в Москве в 2004–2021 гг. представлены на **рис. 4**.

Как видно из **рис. 4**, в 2004–2021 гг. наблюдались тренды снижения распространенности потребления курительного и/или бездымного табака ( $R^2=0,659$ ), курения сигарет ( $R^2=0,6977$ ). Выявлен устойчивый тренд повышения распространенности курения других табачных изделий ( $R^2=0,9313$ ), а тренд роста потребления бездымных табачных изделий являлся незначимым ( $R^2=0,1776$ ).

### Псков

Тренды распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других



**Рис. 4.** Динамика распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других курительных табачных изделий и бездымного табака среди молодежи 13–15 лет в Москве, GYTS 2004–2021 гг.

*Fig. 4.* Dynamics of prevalence of tobacco use (smoking and/or smokeless), cigarette smoking, use of other smoked tobacco products and smokeless tobacco among young people aged 13–15 in Moscow, GYTS 2004–2021.

курительных табачных изделий и бездымного табака среди подростков 13–15 лет в Пскове в 2004–2021 гг. представлены на **рис. 5**.

Как видно из **рис. 5**, в 2004–2021 гг. наблюдались устойчивые тренды снижения распространенности потребления курительного и/или бездымного табака ( $R^2=0,9997$ ), бездымного табака ( $R^2=0,6536$ ), курения сигарет ( $R^2=0,9395$ ). Тренд роста распространенности курения других табачных изделий являлся незначимым ( $R^2=0,081$ ).

### Российская Федерация

Динамика распространенности потребления табачных изделий среди молодежи 13–15 лет в Российской Федерации в 2004–2021 гг. представлена в **табл. 1**.

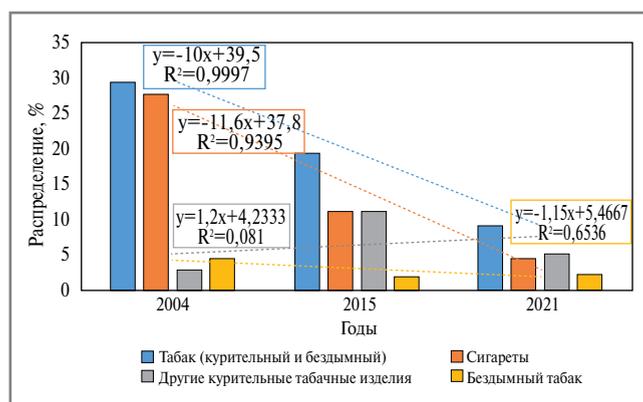
Как видно из **табл. 1**, в 2004–2021 гг. распространенность потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет статистически значимо снизилась (ОС 59,7 и 77,6% соответственно). Кроме того, наблюдалось снижение распространенности бездымного табака (ОС 21,1%), однако оно не являлось статистически значимым. Статистически значимый рост выявлен в динамике распространенности потребления других курительных табачных изделий (ОУ 116,7%), причем скорость роста распространенности среди девочек (ОУ 161,6%) была выше, чем среди мальчиков (ОУ 81,9%). Соответственно, в 2021 г. распространенность курения других табачных изделий среди девочек (6,8%) стала выше, чем среди мальчиков (6,0%), хотя эта разница не являлась статистически значимой. Дополнительно необходимо отметить, что среди других курительных табачных изделий в 2021 г. наиболее распространенным стал кальян. Так, постоянно потребляли кальян 2,0% подростков, из них 1,6% – мальчики, 2,3% – девочки. Потребление бездымного табака в 2021 г. среди девочек (2,1%) было статистически значимо ниже, чем среди мальчиков (3,9%). Необходимо отметить, что потребление табака (курительного и/или бездымного) в 2021 г. среди мальчиков и девочек было одинаковым, в то время как в 2004 г. мальчики больше потребляли табак (30,1%), чем девочки (24,4%).

**Таблица 1. Процентное распределение молодежи 13–15 лет по потреблению табачных изделий в Российской Федерации, GYTS 2004–2021 гг.**

**Table 1. Percentage distribution of youth aged 13–15 by tobacco product consumption in Russian Federation, GYTS 2004–2021**

Показатель	2004			2021		
	всего	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки
Нынешние потребители табака (курительного и/или бездымного), %	27,3	30,1	24,4	11,0*	10,9*	10,8*
95% ДИ	25,0–29,8	26,6–33,8	21,5–27,6	9,1–13,3	9,3–12,8	8,3–14,0
Нынешние курильщики сигарет, %	25,4	26,9	23,9	5,7*	5,5*	5,7*
95% ДИ	23,2–27,8	23,5–30,6	20,6–27,4	4,2–7,6	4,3–7,2	3,9–8,4
Нынешние курильщики других табачных изделий, %	3,0	3,3	2,6	6,5*	6,0*	6,8*
95% ДИ	2,3–3,8	2,5–4,5	1,6–4,1	5,0–8,4	5,0–7,2	4,8–9,6
Нынешние потребители бездымного табака	3,8	5,4	2,2	3,0	3,9	2,1
	3,0–4,8	4,3–6,8	1,4–3,3	2,5–3,7	3,1–4,9	1,6–2,7

\*Сравнение показателей 2021 и 2004 г.,  $p=0,05$ .



**Рис. 5. Динамика распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет, других курительных табачных изделий и бездымного табака среди молодежи 13–15 лет в Пскове, GYTS 2004–2021 гг.**

**Fig. 5. Trends in prevalence of tobacco use (smoking and/or smokeless), cigarette smoking, use of other smoked tobacco products and smokeless tobacco among young people aged 13–15 in Pskov, GYTS 2004–2021.**

Распространенность потребления ЭСДН и ЭСНТ среди молодежи 13–15 лет в Российской Федерации в 2021 г. представлена в **табл. 2**.

Как видно из **табл. 2**, в 2021 г. распространенность потребления ЭСДН в Российской Федерации среди подростков составляла 16,7%, причем среди девочек (17,5%) она была выше, чем среди мальчиков (15,8%). Распространенность потребления ЭСНТ среди подростков составляла 3,5%, а среди мальчиков (3,3%) и девочек (3,7%) она являлась примерно одинаковой.

Динамика распространенности пассивного курения среди подростков в 2004–2021 гг. представлена в **табл. 3**.

Как видно из **табл. 3**, в 2004–2021 гг. наблюдалось существенное статистически значимое снижение распространенности пассивного курения среди подростков в домах (ОС 69,6%) и в закрытых общественных местах (ОС 73,5%). Однако в 2021 г. все еще около 30% подростков подвергались воздействию окружающего табачного дыма. На высо-

**Таблица 2. Процентное распределение молодежи 13–15 лет по потреблению ЭСДН и ЭСНТ в Российской Федерации, GYTS 2021 г.**

**Table 2. Percentage distribution of young people aged 13–15 by consumption of electronic tobacco heating devices and electronic nicotine delivery devices in Russian Federation, GYTS 2021.**

Никотинсодержащие изделия	Всего	Мальчики	Девочки
ЭСНТ	3,5	3,3	3,7
95% ДИ	2,8–4,4	2,6–4,1	2,5–5,5
ЭСДН	16,7	15,8	17,4
95% ДИ	14,1–19,5	13,5–18,4	14,5–20,7

ком уровне (39,0%) в 2021 г. выявлялось курение в помещениях и на территории школ.

### Обсуждение

Проведенные на национальном уровне опросы GYTS свидетельствуют о существенном снижении среди подростков 13–15 лет распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного) и пассивного курения в 2004–2021 гг., что явилось результатом последовательной государственной антитабачной политики и принятия Федерального закона от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» (далее – Закон) [12]. Результаты проведенных региональных опросов GYTS также выявили устойчивые статистически значимые тренды снижения распространенности потребления табачных изделий (**табл. 4**).

Как видно из **табл. 4**, во всех городах в 2004–2021 гг. наблюдался стойкий тренд последовательного снижения распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), курения сигарет. Однако выявлены две неблагоприятные тенденции в потреблении табачных изделий подростками 13–15 лет. Во-первых, в 2004–2021 гг. во всех регионах наблюдался рост распространенности курения других табачных изделий. Необходимо отметить, что Закон в редакции 2013 и 2015 г. не включал нормы, регулирующие обращение кальянов, не содержащих табак, в связи с

**Таблица 3. Процентное распределение молодежи 13–15 лет по пассивному курению в домах и общественных местах в Российской Федерации, GYTS 2004–2021 гг.****Table 3. Percentage distribution of youth aged 13–15 for passive smoking in homes and public places in Russian Federation, GYTS 2004–2021**

Показатель	2004			2021		
	всего	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки
Воздействие табачного дыма дома	76,4	74,3	78,5	23,1*	19,9*	26,5*
95% ДИ	73,4–79,1	70,5–77,9	76,0–80,9	21,1–25,2	18,0–22,0	23,9–29,2
Воздействие табачного дыма внутри любых закрытых общественных мест	89,4	89,0	89,9	23,7*	20,0*	27,3*
95% ДИ	88,3–90,4	87,2–90,5	88,3–91,3	21,8–25,8	18,4–21,8	24,6–30,2
Обучающиеся, которые видели, как кто-то курит внутри здания школы или на территории школы	N/A	N/A	N/A	39,0	39,1	38,8
95% ДИ				36,6–41,4	36,4–41,9	36,2–41,5

\*Сравнение показателей 2021 и 2002 г.,  $p=0,05$ .**Таблица 4. Сравнение тенденций в изменении показателей потребления изделий в Хабаровске, Новосибирске, Чебоксарах, Москве и Пскове, GYTS 2004–2021 гг.****Table 4. Comparison of trends in the consumption of tobacco products in the cities of Khabarovsk, Novosibirsk, Cheboksary, Moscow and Pskov, GYTS 2004–2021**

Показатель	Хабаровск	Новосибирск	Чебоксары	Москва	Псков
<i>Распространенность потребления табачных изделий</i>					
Табак (курительный и бездымный)	↓	↓	↓	↓	↓
Сигареты	↓	↓	↓	↓	↓
Другие табачные курительные изделия	↑	↑	без изменений	↑	↑

чем наблюдался рост рекламы кальянов, относящей данные изделия к более безопасным, чем табачные изделия, а также происходило открытие кальянных. Так, в 2017–2020 гг., согласно данным сервиса 2ГИС, количество кальянных в городах-миллионниках выросло на 130% [13]. Все это привело к росту потребления кальянов среди молодежи. Среди подростков 13–15 лет появились постоянные потребители кальянов, что не наблюдалось в 2004 г. Во-вторых, несмотря на общее снижение потребления табачных изделий, скорость снижения их потребления среди девочек медленнее, чем среди мальчиков. В результате в 2021 г. распространенность потребления табака (курительного и/или бездымного), сигарет и других курительных табачных изделий среди мальчиков и девочек стала фактически одинаковой.

После появления на рынке в Российской Федерации в 2011 г. ЭСДН и в 2018 г. ЭСНТ с активной рекламой, нацеленной на молодежь и позиционирующей их как безопасные, распространенность данных изделий среди подростков 13–15 лет стала быстро возрастать. В итоге в 2021 г. распространенность потребления ЭСДН среди подростков стала выше, чем распространенность потребления табака (курительного и/или бездымного). Внесенные в 2020 г. изменения в Закон, вводящие нормы регулирования никотинсодержащих изделий и кальянов наравне с табачными изделиями, должны в ближайшие годы привести к снижению их потребления [14]. Новое полное название Закона – Федеральный закон №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от окружающего табачного дыма и последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» [12].

## Заключение

Проведенные репрезентативные опросы молодежи 13–15 лет о потреблении табачной и никотинсодержащей продукции (GYTS 2004, 2015 и 2021 г.) выявили устойчивые тренды снижения распространенности потребления табака (курительного и/или бездымного), а также воздействия на подростков окружающего табачного дыма. Тем не менее, несмотря на строгий запрет курения табака в образовательных учреждениях, около 40% подростков в 2021 г. видели курящих в помещениях или на территории школ. Опросы позволили выявить неблагоприятные тенденции, связанные с ростом потребления никотинсодержащей продукции. После появления на рынке ЭСДН распространенность их потребления стала быстро расти, в 2021 г. превывсив распространенность потребления табака (курительного и/или бездымного). При этом скорость роста среди девочек была выше, чем среди мальчиков.

В целом принятие в 2013 г. Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» оказало существенное противодействие потреблению табака подростками и позволило уменьшить среди них в 3 раза распространенность потребления табака и пассивного курения. Однако все еще высокий среди подростков 13–15 лет уровень распространенности потребления табака (более 10%), пассивного курения (около 30%) и рост потребления никотинсодержащей продукции (более 16%) требуют дальнейшего усиления государственной антитабачной политики. С целью оценки трендов потребления, эффективности

внедрения антитабачных мер и выявления новых тенденций необходимо постоянное проведение репрезентативных опросов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
НИЗ – неинфекционное заболевание  
ОС – относительное снижение  
ОУ – относительное увеличение

ЭСДН – электронное средство доставки никотина  
ЭСНТ – электронное средство нагревания табака  
GYTS – Глобальное обследование молодежи 13–15 лет о потреблении табака

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tobacco: poisoning our planet. World Health Organization. 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051287>. Accessed: 24.04.2023.
2. Kuper H, Adami HO, Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. *J Intern Med*. 2002;251(6):455-66. DOI:10.1046/j.1365-2796.2002.00993.x
3. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Электронные системы доставки никотина и нагревания табака (электронные сигареты): обзор литературы. *Наркология*. 2019;18(9):77-100 [Salagay OO, Sakharova GM, Antonov NS. Electronic nicotine delivery and tobacco heating systems (e-cigarettes): literature review. *Narkologia = Narcology*. 2019;18(9):77-100 (in Russian)]. DOI:10.25557/1682-8313.2019.09.77-100
4. Standard operating procedure for determination of nicotine, glycerol and propylene glycol in e-liquids. World Health Organization Tobacco Laboratory Network, 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022744>. Accessed: 24.04.2023.
5. WHO/HEP/HPR/TFI/2021.1 Information sheet: measuring priority emissions in heated tobacco products, importance for regulators and significance for public health. WHO, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-HPR-TFI-2021.1>. Accessed: 24.04.2023.
6. Adermark L, Galanti MR, Ryk C, et al. Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2021;7(3). DOI:10.1183/23120541.00976-2020
7. Environmental tobacco smoke (ETS): general information and health effects. In: Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Hamilton, ON: Canadian Centre for Occupational Health and Safety; 2022. Available at: [https://www.ccohs.ca/oshanswers/psychosocial/ets\\_health.html](https://www.ccohs.ca/oshanswers/psychosocial/ets_health.html). Accessed: 24.04.2023.
8. US Department of Health and Human Services. Preventing tobacco use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention, and Health Promotion, Office of Smoking and Health, 2012. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4304.pdf>. Accessed: 24.04.2023.
9. Ma C, Xi B, Li Z, et al. Prevalence and trends in tobacco use among adolescents aged 13–15 years in 143 countries, 1999–2018: findings from the Global Youth Tobacco Surveys. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(4):245-55. DOI:10.1016/S2352-4642(20)30390-4
10. Полупанов А.Г., Толебаева А.А., Сабиров И.С., и др. Глобальное исследование потребления табака среди молодежи в Кыргызской Республике (исследование GYTS, 2019). *Пульмонология*. 2020;30(3):270-7 [Polupanov AG, Tolebaeva AA, Sabirov IS, et al. Global Study on Tobacco Use among Youth in the Kyrgyz Republic (GYTS, 2019). *Pulmonologiya*. 2020;30(3):270-7 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-3-270-277
11. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О., Донитова В.В. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг. *Пульмонология*. 2017;27(2):179-86 [Sakharova GM, Antonov NS, Salagay OO, Donitova VV. Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age in Russian Federation (2004–2015). *Pulmonologiya*. 2017;27(2):179-86 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-2-179-186
12. Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции: Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ. Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_142515](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515). Ссылка активна на 24.04.2023 [Ob okhrane zdorov'ia grazhdan ot vozdeistviia okruzhashchego tabachnogo dyma, posledstviia potrebleniia tabaka ili potrebleniia nikotinsoderzhashchei produktsii: Federal'nyi zakon ot 23.02.2013 №15-FZ. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_142515](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515). Accessed: 24.04.2023 (in Russian)].
13. Число кальянных в городах резко выросло. Коммерсант. 03.03.2020. Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/4275496>. Ссылка активна на 24.04.2023 [Chislo kal'iannykh v gorodakh rezko vyroslo. Kommersant. 03.03.2020. Available at: <https://www.kommersant.ru/doc/4275496>. Accessed: 24.04.2023 (in Russian)].
14. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции: Федеральный закон от 31.07.2020 №303-ФЗ. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_358791](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358791). Ссылка активна на 24.04.2023 [O vnesenii izmenenii v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossiiskoi Federatsii po voprosu okhrany zdorov'ia grazhdan ot posledstviia potrebleniia nikotinsoderzhashchei produktsii: Federal'nyi zakon ot 31.07.2020 №303-FZ. Available at: <https://www.kommersant.ru/doc/4275496>. Accessed: 24.04.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике

Г.Р. Сергеева<sup>✉</sup>, А.В. Емельянов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Провести оценку эффективности и безопасности препаратов моноклональных антител у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в пятилетнем проспективном наблюдении.

**Материалы и методы.** Всего 129 взрослых амбулаторных пациентов (мужчин 29%) с ТБА в возрасте от 18 до 81 года обследованы в течение 5 лет с интервалами 3–6 мес. Стандартную терапию (ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие  $\beta_2$ -адреномиметики  $\pm$  длительно действующие холинолитики  $\pm$  монтелукаст  $\pm$  системные глюкокортикостероиды) получали 85 больных, у 44 пациентов применялось дополнительное лечение иммунобиологическими препаратами (омализумабом – 9 человек, меполизумабом – 8, бенрализумабом – 11, дупилумабом – 16). Исследование функции легких выполняли методом спирометрии с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания). Содержание эозинофилов в периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемонализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха измерялся на хемилюминесцентном газоанализаторе LR4100, Logan Research (Великобритания). Контроль БА и качество жизни пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий теста ACQ-5 и SGRQ (респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия).

**Результаты.** Использование биологических препаратов приводило к более выраженному снижению числа обострений, поддерживавшей дозы пероральных глюкокортикостероидов, улучшению контроля ТБА, показателей функции легких, качества жизни, уменьшению уровня эозинофилов в крови и оксида азота выдыхаемого воздуха, чем при стандартной терапии. При назначении моноклональных антител системных нежелательных явлений не зарегистрировано. Местные реакции (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) возникли у 14% пациентов.

**Заключение.** Длительное назначение биологических препаратов в дополнение к стандартной терапии у пациентов с ТБА характеризуется высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, биологическая терапия, реальная клиническая практика

**Для цитирования:** Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2024;96(3):240–245.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202626

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Effectiveness and safety of biological therapy in patients with severe asthma in a real clinical practice

Galina R. Sergeeva<sup>✉</sup>, Alexander V. Emelyanov

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess effectiveness and safety of biological therapy in patients with severe asthma during 5 yr follow-up.

**Materials and methods.** We recruited 129 adult outpatients (29% males) aged 18–81 yrs with severe asthma were followed up during 5 yrs and were examined for every 3–6 months. Eighty five patients were treated by conventional therapy (ICS/LABA  $\pm$  tiotropium, montelukast, OCS) only and 44 pts additionally received biologicals (omalizumab – 9 pts, mepolizumab – 8 pts, benralizumab – 11 pts, dupilumab – 16 pts). Pulmonary function tests were measured by dry spirometer (2120, Vitalograph Ltd., UK). Eosinophil count in blood was assessed by automatic haemoanalyser. Fraction of exhaled nitric oxide was measured by a chemiluminescence analyzer (LR4100; Logan Research, UK). Asthma control and quality of life were assessed by using Russian versions of ACQ-5 and SGRQ.

**Results.** The use of biologicals led to a more significant reduction of exacerbations and OCS use, improvement of lung function, asthma control and quality of life, decrease of eosinophil and fraction of exhaled nitric oxide than conventional therapy of severe asthma ( $p < 0.05$ ). Systemic side effects were not registered, frequency of local adverse reactions (edema, hyperemia and itching at injection site) was 14%.

**Conclusion.** Long-term use of biologicals added to conventional therapy in patients with severe asthma is characterized by high effectiveness and favorable safety profile.

**Keywords:** severe asthma, biological therapy, real clinical practice

**For citation:** Sergeeva GR, Emelyanov AV. Effectiveness and safety of biological therapy in patients with severe asthma in a real clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):240–245. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202626

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сергеева Галина Раисовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии. E-mail: sergeevagr@mail.ru

✉ Galina R. Sergeeva. E-mail: sergeevagr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1544-4336

Емельянов Александр Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии

Alexander V. Emelyanov. ORCID: 0000-0002-8574-6869

## Введение

Бронхиальной астмой (БА) в мире страдают более 360 млн человек, тяжелое течение болезни встречается в 5–10% случаев. Для лечения тяжелой БА (ТБА) применяют высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -адреномиметиками и холинолитиками, часть больных нуждаются в регулярном использовании системных ГКС – СГКС [1]. Несмотря на лечение, у значительной доли пациентов продолжают развиваться тяжелые обострения, происходит ускоренное снижение функции легких, существенно страдает качество жизни (КЖ) и возрастает риск смерти [2, 3].

ТБА – гетерогенное заболевание, которое представлено разными фенотипами и эндотипами (Т2 и не-Т2). Наиболее часто (в 50–70% и более) встречается Т2-эндотип. Он характеризуется увеличением секреции различными клетками (Т-хелперами 2-го типа, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа и др.) интерлейкинов 5, 4, 13. Их синтез активируется как при контакте с аллергенами – реакции адаптивного иммунитета, так и при воздействии вирусов, поллютантов, табачного дыма – реакции врожденного иммунитета [1, 4].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы иммунобиологические препараты (ИБП) – омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб [1, 5], которые показаны больным Т2-эндотипом ТБА на 5-й ступени терапии. Опыт использования этих препаратов в реальной клинической практике пока невелик.

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности биологических препаратов у пациентов с ТБА в пятилетнем наблюдении в условиях специализированного центра.

## Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование, длившееся с января 2017 по июнь 2022 г., включены 129 пациентов с ТБА, которые были разделены на 2 группы (**табл. 1**). Первая группа ( $n=85$ ) получала высокие дозы ИГКС / длительно действующего  $\beta_2$ -адреномиметика  $\pm$  длительно действующего м-холинолитика, монтелукаст, в некоторых случаях СГКС. Вторая группа ( $n=44$ ) получала аналогичную стандартную терапию и в дополнение к ней ИБП (омализумаб – 9 человек, меполизумаб – 8 человек, бенрализумаб – 11 человек, дупилумаб – 16 человек). У 13 пациентов срок лечения препаратами моноклональных антител (МАТ) против основных цитокинов Т2-воспаления составил от 1 до 2 лет, у 31 больного – от 2 до 5 лет.

Критериями включения в исследование были: наличие БА тяжелого течения [2], возраст пациента  $\geq 18$  лет, продолжительность БА  $\geq 1$  года, правильная техника ингаляции, подписанное добровольное информированное согласие. К критериям исключения относили: БА легкой и средней тяжести, любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или способность пациента участвовать в исследовании, беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность в период исследования, отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Пациенты включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия. Пациентам выполнили спирометрию с оценкой обратимости обструкции и соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и форсированной жизненной емкости легких после ингаляции 400 мкг салбутамола (спирограф

2120, Vitalograph, Великобритания) каждые 3 мес в течение первого года лечения, далее – каждые 6 мес. Проба расценивалась как положительная при приросте  $ОФВ_1$  на 12% и 200 мл после ингаляции салбутамола. Фиксированная обструкция (ФО) диагностировалась на основании пост-бронходилатационного  $ОФВ_1$  / форсированной жизненной емкости легких  $< 0,7$ . Участникам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Контроль БА и КЖ оценивали исходно и каждые 3–6 мес наблюдения при помощи русскоязычных версий вопросников АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire) и SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire, вопросник госпиталя Святого Георгия). Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью тестов уколом (размер волдыря  $> 3$  мм) и/или определения уровня специфического иммуноглобулина Е в сыворотке крови ( $> 0,35$  kU/l, Phadia AB, Швеция). Каждые 3–6 мес на автоматическом газоанализаторе импедансным методом определяли количество эозинофилов (Эоз) периферической крови, на хемилуминесцентном газоанализаторе Logan-4100 (Великобритания) оценивали уровень оксида азота выдыхаемого воздуха – FeNO [6].

Фенотипы ТБА выделяли согласно международным и отечественным рекомендациям [1, 4]. Критериями Т2-воспаления считались: уровень Эоз  $\geq 150$  кл/мкл, FeNO  $\geq 20$  ppb, наличие гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам [1], а также зависимость от СГКС [4]. Для оценки ответа на лечение у больных ТБА ежегодно определялось достижение клинически значимой разницы (КЗР) по сравнению с исходными значениями по следующим показателям [7]: снижение числа тяжелых обострений ТБА на  $\geq 50\%$ , дозы СГКС на  $\geq 50\%$  (для пациентов с гормонозависимой – ГЗ ТБА), улучшение контроля астмы на  $\geq 0,5$  балла по тесту АСQ-5, КЖ на  $\geq 4$  балла по SGRQ, возникновение или отсутствие нежелательных явлений (НЯ), прирост показателей функции легких ( $ОФВ_1$  на 200 мл и более). Приверженными терапии считались пациенты, принявшие в течение последнего года  $\geq 80\%$  назначенных доз ИГКС.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Нормальность распределения признаков определяли по методу Колмогорова–Смирнова. При сравнительном анализе групп применялись непараметрические критерии Манна–Уитни (для количественных данных) и  $\chi^2$ -тест (для качественных данных). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica Ver. 10.0 (StatSoft, Inc., США).

## Результаты

Характеристика обследованных пациентов представлена в **табл. 1**. Большинство участников были женского пола и имели около двух обострений ТБА в течение предшествующего года. Аллергический генез заболевания выявлен у 64%, самым частым ингаляционным аллергеном являлись клещи домашней пыли (67%). Большинство пациентов имели в анамнезе сопутствующий аллергический ринит (70%) и хронический риносинусит с полипами или без них (54%). Исходно у пациентов с ТБА выявлен низкий  $ОФВ_1$  (медиана 52% должного), у 67% больных отмечена положительная проба с бронхолитиком. Все пациенты получали высокие дозы ИГКС, часть из них (21%) регулярно использовали пероральные СГКС. Более чем у 1/2 (57%) пациентов имелась стойкая утрата трудоспособности. У подавляющего числа (94%) больных ТБА исходно имелись 1 или более критериев Т2-воспаления: в группе 1 – у 91%, в группе 2 – у 100%. Наиболее частым по-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ТБА

Table 1. Characteristics of patients with severe asthma

Показатель	ТБА, n=129	Группа 1, n=85	Группа 2, n=44	p
Пол мужской, абс. (%)	38 (29)	24 (28)	14 (32)	0,742
Возраст, лет	58 (48–64)	59 (52–65)	51 (44–60)	0,006
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7 (24,7–31,8)	28,1 (24,8–31,9)	26,8 (22,8–31,6)	0,251
Длительность астмы, лет	13 (6–21)	10 (4–20)	14 (10–23)	0,040
Фенотипы ТБА, абс. (%)				
атопическая	83 (64)	56 (66)	27 (61)	0,676
аспириновая	29 (22)	20 (24)	9 (21)	0,776
гормонозависимая	27 (21)	12 (14)	15 (34)	0,008
с ранним началом (до 12 лет)	22 (19)	10 (12)	12 (27)	0,032
с поздним началом (≥12 лет)	107 (83)	75 (88)	32 (73)	0,032
с ожирением (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	48 (37)	34 (40)	14 (32)	0,373
с ФО	102 (79)	68 (80)	34 (77)	0,803
в сочетании с ХОБЛ	36 (28)	26 (31)	10 (23)	0,468
Частота обострений астмы в течение предшествующего года, абс.	2,0 (1,0–2,0)*	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (2,0–3,0)	0,000
Число госпитализаций по поводу обострений ТБА в течение жизни, абс. (%)	4,0 (1,0–8,0)*	3,0 (1,0–6,0)	5,0 (2,0–10,0)	0,006
Курение в настоящее время, абс. (%)	28 (22)	21 (25)	7 (16)	0,502
Индекс курящего человека, пачко-лет	25 (10–42)	30 (14–45)	21 (10–30)	0,182
ИГКС, суточная доза, мкг**	1264±46	1159±101	1466±42	0,020
СГКС, суточная доза, мг**	14±2	13±2	15±3	0,016
Приверженность лечению, абс. (%)	103 (80)	65 (77)	38 (86)	0,301

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

\*Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными (абс.) и относительными (%) частотами.

\*\*Дозы ИГКС рассчитывались в мкг в пересчете на беклометазона дипропионат [1], дозы СГКС даны в пересчете на преднизолон (мг) и представлены в виде  $M \pm m$ .

вышенным маркером были Эоз крови  $\geq 150$  кл/мкл (70 и 87%;  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе чаще встречалась сенсibilизация к аллергенам животных (64% во 2-й группе и 35% в 1-й группе;  $p < 0,05$ ) и сенсibilизация к 3 и более неродственным аллергенам (52 и 31%;  $p < 0,05$ ). У пациентов 2-й группы чаще отмечалось наличие хронического риносинусита без полипоза (41 и 22%;  $p < 0,05$ ), но реже сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой (57 и 75%;  $p < 0,05$ ) и нервной системы (16 и 39%;  $p < 0,05$ ), чем у пациентов 1-й группы.

В течение 5 лет количество ежегодных обострений ТБА уменьшилось в обеих группах: в 1-й группе среднее число обострений снизилось с 1,8 до 1,1 ( $p < 0,001$ ), во 2-й группе – с 2,7 до 0,8 ( $p < 0,001$ ). Доля больных, достигших КЗР по числу обострений ТБА, отражена в рис. 1, а. Через 5 лет доля больных без обострений составила 22% в 1-й группе и 41% – во 2-й ( $p < 0,05$ ).

Контроль ТБА в ходе лечения улучшился в обеих группах. Исходно показатель АСQ-5 во 2-й группе был хуже, чем в 1-й (3,0 и 2,43;  $p < 0,01$ ), а через 5 лет – лучше во 2-й (1,62 и 1,97;  $p < 0,05$ ). В конце наблюдения доля больных с контролируемой астмой (АСQ-5 < 1,5) составила 29% в группе 1 и 48% – в группе 2 ( $p < 0,05$ ). Улучшение КЖ отмечено во 2-й группе в течение первого года лечения (54 и 41 общий балл;  $p < 0,001$ ) и сохранялось в последующем, но не достигнуто в 1-й.

На рис. 1, д представлена доля больных ТБА, достигших КЗР по улучшению функции легких (прирост по

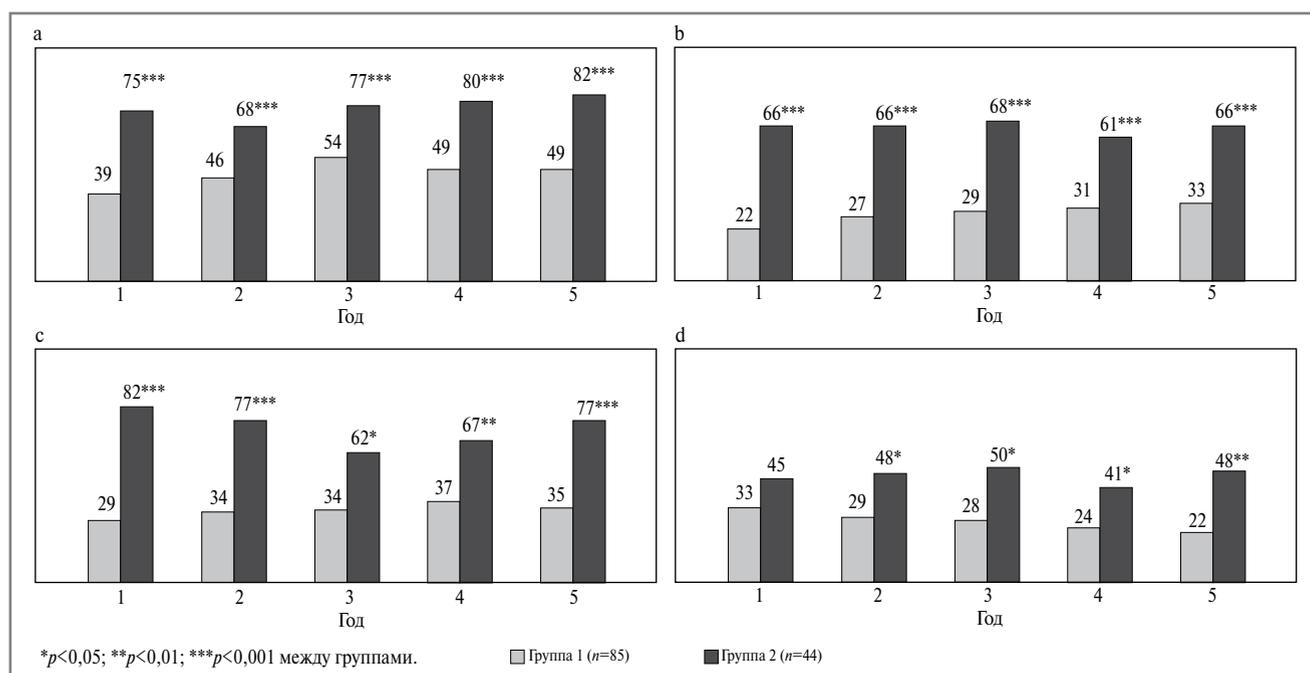
ОФV<sub>1</sub>  $\geq 200$  мл). Частота ФО дыхательных путей была одинаковой на протяжении периода наблюдения и не различалась между группами (исходно 80 и 77%;  $p > 0,05$ , через 5 лет 84 и 75%;  $p > 0,05$ ). Доля пациентов с положительной пробой с бронхолитиком уменьшалась в ходе лечения в обеих группах: в 1-й – 62% исходно, 46% через 5 лет ( $p < 0,05$ ); во 2-й – 75% исходно и 45% через 1 год ( $p < 0,01$ ), 36% через 5 лет ( $p < 0,01$ ).

В 1-й группе исходно было 12 человек с ГЗ ТБА, во 2-й – 15 человек (рис. 2). Через 5 лет КЗР (снижение суточной дозы СГКС на  $\geq 50\%$ ) достигнута у 58% больных 1-й группы и у 80% пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Не выявлено зависимости между курением пациентов и большинством показателей эффективности иммунобиологической терапии (данные не представлены).

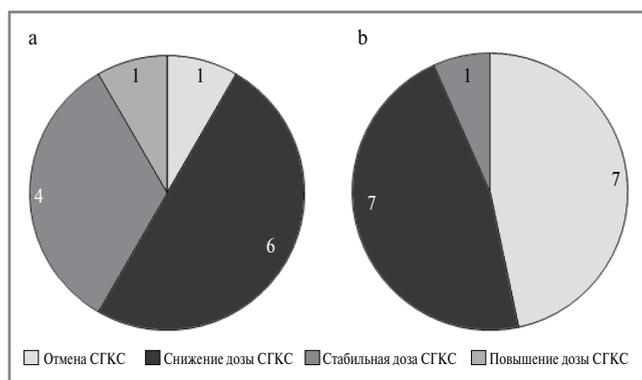
В ходе лечения доля пациентов с ТБА, имеющих повышенные маркеры Т2-воспаления, менялась незначительно в 1-й группе, выраженное снижение Эоз и FeNO отметили во 2-й группе в течение первого года использования препаратов МАТ. Уровень Эоз периферической крови (медиана 231 и 336 кл/мкл;  $p < 0,001$ ) исходно был выше у пациентов, получавших биологическую терапию, в последующем отличий между группами не выявили. Значения FeNO пациентов обеих групп отличались исходно (18 и 31 ppб;  $p < 0,05$ ) и через 1 год (18 и 13 ppб;  $p < 0,05$ ), далее различий не отмечали.

Суммарная частота НЯ при лечении больных ТБА согласно вопросу 14С из анкеты SGRQ в 1-й группе составила 27% исходно и 31% через 5 лет ( $p > 0,05$ ), во 2-й – 46% исход-



**Рис. 1.** Доля больных ТБА, достигших КЗР по сравнению с исходным уровнем, %: а – уменьшение числа тяжелых обострений астмы (на  $\geq 50\%$ ); б – улучшение контроля заболевания (снижение среднего балла по АСQ-5 на  $\geq 0,5$  балла); с – улучшение КЖ (снижение общего балла по SGRQ на  $\geq 4$  пункта); д – улучшение функции легких (прирост  $\geq 200$  мл по ОФВ<sub>1</sub>).

**Fig. 1.** Rate of patients with severe asthma with clinically significant improvement compared to baseline, %: a – decrease in the number of severe asthma exacerbations (by  $\geq 50\%$ ); b – improvement in disease control ( $\geq 0.5$  points decrease in the mean ACQ-5 score); c – improvement in quality of life ( $\geq 4$  points decrease in the total SGRQ score); d – improvement in lung function (FEV1 increase  $\geq 200$ ).



**Рис. 2.** Зависимость от постоянного приема СГКС у больных ГЗ ТБА через 5 лет, n: а – группа 1 (n=12); б – группа 2 (n=15).

**Fig. 2.** Oral steroid elimination in patients with steroid-dependent severe asthma in 5-year follow-up, n: a – group 1 (n=12); b – group 2 (n=15).

но и 39% через 5 лет ( $p>0,05$ ). Связанных с генно-инженерной биологической терапией системных НЯ (в том числе анафилактик) не было. Местные НЯ (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) отмечены у 14% пациентов.

### Обсуждение

Появление иммунобиологической терапии открыло новые возможности в лечении больных ТБА [8–22]. Имеется относительно немного публикаций о долгосрочном применении разных препаратов МАТ в реальной клинической практике. Интерес к этим наблюдениям связан с тем, что

они позволяют оценить эффективность и безопасность лечения препаратами у широкой популяции пациентов, многие из которых не включаются в рандомизированные клинические исследования – КИ [23]. Появляются публикации клинических случаев, данных регистров больных ТБА из разных стран мира. Например, согласно итальянскому регистру доля получающих препараты МАТ больных достигает 65% [24]. С учетом фармакоэкономических аспектов лечения подчеркивается необходимость тщательного отбора пациентов для назначения иммунобиологической терапии [25].

Из 129 пациентов с ТБА в исследовании у 1/3 (44 пациента) применялась биологическая терапия. Их демографические характеристики соответствовали данным отечественного [26] и зарубежных [27] регистров больных ТБА (преобладание женщин, средний возраст старше 50 лет). Отличие от зарубежных регистров состоит в большей частоте курения, высоком индексе курящего человека и нередком сочетании ТБА с хронической обструктивной болезнью легких. Частота других Т2-зависимых заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит, назальный полипоз) сопоставима с международными данными. Как минимум один из критериев Т2-эндотипа выявлен у подавляющего большинства обследованных нами больных.

В исследовании пациенты с ТБА, получавшие только стандартную терапию и лечение с использованием МАТ, исходно отличались по частоте гормонозависимой ТБА, тяжелых обострений и ряду других признаков. Такие различия могли быть связаны с более тяжелым течением болезни и рефрактерностью к ингаляционной терапии больных 2-й группы. В связи с этим для сравнения эффективности лечения использовали ранее разработанные в ходе КИ и включенные в международные руководства понятия КЗР

для критически важных (частота тяжелых обострений, контроль астмы и КЖ пациентов), важных (снижение зависимости от СГКС, показатели функции легких и др.) и не очень важных (маркеры Т2-воспаления, например уровень FeNO) исходов [7].

Результаты КИ показали, что назначение препаратов МАТ приводит к снижению тяжелых обострений (примерно на 50%), улучшению функции легких, контроля астмы и КЖ [8–19]. В наблюдении у получавших их больных отмечено достоверное снижение частоты обострений в течение 5 лет наблюдения по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Различий в уменьшении числа обострений БА при использовании различных ИБП не выявлено. Следует отметить, что наше исследование не имело достаточной статистической мощности для сравнения эффективности этих препаратов.

Показано, что ИБП уменьшают зависимость пациентов от СГКС [16–19]. Частота полного отказа от СГКС составила 8% в группе стандартной терапии и 47% в группе с биологической терапией, что сопоставимо с данными рандомизированных КИ. У 58% пациентов 1-й группы и 93% 2-й удалось снизить или полностью отменить суточную дозу СГКС без увеличения частоты обострений БА. Это позволяет уменьшить риски развития осложнений, связанных с длительным приемом СГКС [1, 4, 28]. Снижение потребности пациентов 1-й группы в СГКС, вероятно, обусловлено улучшением их приверженности лечению ИГКС в процессе длительного наблюдения.

При лечении препаратами МАТ функция легких улучшилась в небольшой степени (медиана прироста предбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> за 5 лет составила 150 мл). Аналогичные результаты ранее получены в ходе плацебо-контролируемых КИ [11–13, 18]. Вероятно, это связано с развитием ремоделирования дыхательных путей, отражением которого является стабильное наличие ФО у 79% пациентов с ТБА, включенных в исследование.

Оценивать динамику уровней маркеров Т2-воспаления в группе биологической терапии было затруднительно, что обусловлено разным механизмом действия препаратов. Так, МАТ, действующие против интерлейкина-5 и его рецепторов, понижают уровень Эоз, а дупилумаб в ряде случаев повышает [22]. Среди применявших дупилумаб больных в течение первых 3–6 мес терапии у 4 пациентов отмечалась бессимптомная эозинофилия крови (1000–2000 кл/мкл) с последующей нормализацией количества Эоз. При лечении бенрализумабом в течение первых 3–6 мес уровень Эоз < 50 кл/мкл отмечен у 7 пациентов из 11. После прекращения его использования у части больных мы наблюдали постепенное повышение Эоз.

Чрезвычайно важным критерием является безопасность МАТ. У пациентов при их использовании не было тяжелых системных реакций (в том числе анафилаксий), тяжелых инфекций и глистных инвазий. Местные НЯ (отек, гиперемия и редко – зуд в месте инъекции), как правило, наблюдались после нескольких первых введений препарата

(от 2 до 6), в последующем данные реакции прекращались и ни в одном из случаев не явились поводом для отмены препарата. У 2 пациентов в связи с недостаточным эффектом через 1–2 года потребовалась замена препаратов (омализумаба на дупилумаб и меполизумаба на бенрализумаб).

## Заключение

Таким образом, при длительном использовании МАТ в реальной клинической практике у большинства пациентов с ТБА выявлено снижение числа обострений и потребности в СГКС, улучшение КЖ и показателей функции легких. Существенных побочных эффектов ИБП не зарегистрировано. Большое значение имеет правильный отбор пациентов. В процессе длительного (до 5 лет) лечения сохраняется высокая эффективность и безопасность биологической терапии.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

БА – бронхиальная астма  
ГЗ ТБА – гормонозависимая тяжелая бронхиальная астма  
ИБП – иммунобиологические препараты  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ИМТ – индекс массы тела  
КЖ – качество жизни  
КЗР – клинически значимая разница  
КИ – клиническое исследование

МАТ – моноклональные антитела  
НЯ – нежелательные явления  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
СГКС – системные глюкокортикостероиды  
ТБА – тяжелая бронхиальная астма  
ФО – фиксированная обструкция  
Эоз – эозинофилы  
FeNO (fractional exhaled nitric oxide) – оксид азота выдыхаемого воздуха

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2022. Available at: 2022 GINA Main Report – Global Initiative for Asthma – GINA (ginasthma.org). Accessed: 14.03.2024.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. DOI:10.1183/09031936.00202013
3. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588. DOI:10.1183/13993003.00588-2019
4. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. 2021 [Bronkhial'naia astma. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov, Soiuz pediatrov Rossii. 2021 (in Russian)].
5. Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Сергеева Г.Р., Цуканова И.В. Актуальные вопросы лечения бронхиальной астмы. *Терапия*. 2022;8(1):133-41 [Emelyanov AV, Leshenkova EV, Sergeeva GR, Tsukanova IV. Modern treatment of bronchial asthma. *Therapy*. 2022;8(1):133-41 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.1.133-141
6. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15. DOI:10.1164/rccm.9120-11ST
7. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-42. DOI:10.1111/all.14221
8. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583-93. DOI:10.1164/rccm.200312-1651OC
9. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. „Real-life“ effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633-42. DOI:10.1016/j.rmed.2009.06.014
10. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60988-X
11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207. DOI:10.1056/NEJMoa1403290
12. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-66. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00042-9
13. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-48. DOI:10.1007/s12325-018-0702-4
14. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31324-1
15. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al; CALIMA study investigators. 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):2128-41. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31322-8
16. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-97. DOI:10.1056/NEJMoa1403291
17. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-58. DOI:10.1056/NEJMoa1703501
18. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. DOI:10.1056/NEJMoa1804093
19. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, 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
20. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1742-51.e7. DOI:10.1016/j.jaci.2018.09.033
21. 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):4381-92.e4. DOI:10.1016/j.jaip.2021.07.058
22. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11-25. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00322-2
23. Price D, Brusselle G, Roche N, et al. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe (Sheff)*. 2015;11(1):26-38. DOI:10.1183/20734735.015414
24. Bilò MB, Antonicelli L, Carone M, et al. Severe asthma management in the era of biologics: insights of the Italian Registry on Severe Asthma (IRSA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(3):103-14. DOI:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.196
25. Hardtstock F, Krieger J, Wilke T, et al. Use of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma – A Comparative Real World Data Analysis on Healthcare Resource Utilization and Costs Before and After Therapy Initiation. *J Asthma Allergy*. 2022;15:407-18. DOI:10.2147/JAA.S354062
26. Nenashva N, Belevsky A, Kravchenko N, et al. Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR). *Eur Respir J*. 2019;54(Suppl. 63):PA4261. DOI:10.1183/13993003.congress-2019.PA4261
27. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020;157(4):790-804. DOI:10.1016/j.chest.2019.10.053
28. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016;71(4):339-46. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207630

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Различия в эластических затратах легочной паренхимы у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ

К.Ф. Тетенев<sup>✉1</sup>, Т.Н. Бодрова<sup>1</sup>, И.Д. Беспалова<sup>1</sup>, А.В. Тетенева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Медико-санитарная часть №2», Томск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Определить и сравнить работу дыхания по преодолению эластического сопротивления (Ael) у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) со сходными изменениями в эластических свойствах паренхимы в одинаковых условиях вентиляционных нарушений (1-я степень).

**Материалы и методы.** Оценивались различия проявлений феномена сходных изменений эластических свойств легких у пациентов с БА и ХОБЛ. Для выявления различий проведено сравнительное исследование по преодолению Ael у пациентов с БА с положительным бронходилатационным (с салбутамолом) и бронхоконстриктивным (с метахолином) тестами, со сниженной и сохраненной бронхиальной проводимостью (1 и 2-я группы соответственно), с одной стороны, и пациентов с ХОБЛ с отрицательными бронходилатационным и бронхоконстриктивным с метахолином тестами – с другой (3-я группа). У всех обследованных больных выявлено нарушение вентиляции легких 1-й степени (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 15–35%). Результаты сравнивали между собой и с контрольной группой (4-я группа, некурящие здоровые лица). Все обследованные пациенты сопоставимы по возрасту и полу. Механику дыхания изучали методом одновременной регистрации спирограммы и транспульмонального давления, параметры бронхиальной проводимости и вентиляции определяли с помощью бодиплетизмопрессографии программно-аппаратным комплексом Jager.

**Результаты и заключение.** У пациентов с ХОБЛ Ael статистически повышен ( $p>0,05$ ), тогда как в обеих группах с БА не изменен. Повышенные эластические затраты у пациентов с ХОБЛ, возможно, связаны с поражением определенного типа сократительных элементов, которые у пациентов с БА на начальных стадиях заболевания сохранены.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, бронхиальная астма, эластическое сопротивление легких, работа по преодолению эластического сопротивления легких

**Для цитирования:** Тетенев К.Ф., Бодрова Т.Н., Беспалова И.Д., Тетенева А.В. Различия в эластических затратах легочной паренхимы у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Терапевтический архив. 2024;96(3):246–252. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202631

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Differences in the elastic work of breathing of the pulmonary parenchyma in patients with bronchial asthma and COPD

Konstantin F. Tetenev<sup>✉1</sup>, Tamara N. Bodrova<sup>1</sup>, Inna D. Bepalova<sup>1</sup>, Anna V. Teteneva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Medical and Sanitary Unit №2, Tomsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To determine and compare the work of breathing to overcome elastic resistance (Ael) in patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with similar changes in the elastic properties of the parenchyma in the same settings of ventilation disorders (grade 1).

**Materials and methods.** Differences in the manifestations of similar changes in the elastic properties of the lungs in patients with BA and COPD were evaluated. To identify differences, a comparative study was conducted on Ael overcome in BA patients with positive bronchodilator (with salbutamol) and bronchoconstrictor (with methacholine) tests, with reduced and preserved bronchial conductance (groups 1 and 2, respectively), and in COPD patients with negative bronchodilator and bronchoconstrictor tests (group 3). All study patients showed a grade 1 lung ventilation disorder (a decrease in the one-second forced expiratory volume by 15–35%). The results were compared with each other and with the control group (group 4, healthy non-smokers). All study patients were comparable by age and sex. The respiration mechanics was studied using simultaneous registration of spirogram and transpulmonary pressure, and the parameters of bronchial conductance and ventilation were determined using body plethysmopressography using the Jager software and hardware system.

**Results and conclusion.** In COPD patients, Ael was significantly increased ( $p>0.05$ ), whereas in both BA groups, it was unchanged. Increased elastic work of breathing in patients with COPD may be associated with the involvement of certain types of contractile elements, which are preserved in patients with BA at the initial stages of the disease.

**Keywords:** COPD, bronchial asthma, elastic resistance of the lungs, elastic work of breathing

**For citation:** Tetenev KF, Bodrova TN, Bepalova ID, Teteneva AV. Differences in the elastic work of breathing of the pulmonary parenchyma in patients with bronchial asthma and COPD. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):246–252. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202631

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Тетенев Константин Федорович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: ktetenev@bk.ru

Бодрова Тамара Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ

Тетенева Анна Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ, зам. глав. врача ОГБУЗ «МСЧ №2»

<sup>✉</sup>Konstantin F. Tetenev. E-mail: ktetenev@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5306-6589

Tamara N. Bodrova. ORCID: 0000-0002-3369-2109

Inna D. Bepalova. ORCID: 0000-0002-4513-6329

Anna V. Teteneva. ORCID: 0000-0002-4323-2798

## Введение

Современное представление об эластических свойствах легких базируется на том, что легкое представляет собой эластическую константу, определяющую значение упругости легочной ткани. При этом изменения эластических свойств, например под влиянием патологических процессов, возможны, но они не должны выходить за рамки установленной модели Дондерса, должны иметь морфологическое подтверждение, объясняющее увеличение затрат на преодоление эластического сопротивления легких (развитие пневмофиброза, интерстициального, альвеолярного отека легкого и т.д.).

Выявленные нами ранее у больных с заболеваниями бронхообструктивного характера парадоксальные изменения в эластических свойствах не находили своего объяснения и стали нами рассматриваться как проявления механической активности легких. Они включали в себя разнонаправленные действие факторов: снижение растяжимости легких (в результате ремоделирования легочной ткани, утолщения стенки мелких дыхательных путей, наличия в них экссудата и слизи, с развитием пневмофиброза) при одновременном снижении эластической тяги (в результате развития гиперинфляции легких, эмфиземы). Особенностью данных изменений стало то, что выявлялись они у всех больных с заболеваниями с бронхообструктивным компонентом одинаково, без каких-либо различий.

Поступательное развитие пульмонологии в XX в. приблизило необходимость в разграничении группы заболеваний с бронхообструктивным компонентом на бронхиальную астму (БА) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) в силу их различных клинических проявлений. Одним из заметных событий в клинической пульмонологии прошедшего столетия явилось упорядочивание критериев для БА и ХОБЛ. Различная тактика в лечении ХОБЛ и БА в большой степени приносит в настоящее время свои плоды [1]. Наряду с различиями в клинических проявлениях также представлены морфологические отличия, возникающие в тканях легкого; при ХОБЛ характерна особенность – увеличение железистых клеток, истончение альвеолярного окружения – паренхимы, что приводит к развитию гиперинфляции, частичной потери эластичности ткани легкого (при эмфиземе) [2], при БА характерны ломкость эпителиальной поверхности мелких дыхательных путей, утолщение ретикулярного слоя под эпителиальной базальной мембраной, полнокровие сосудов и отек [3].

Клинические особенности, а именно большая обратимость объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) под влиянием  $\beta$ -агонистов, позволяют предположить функциональный характер изменений при БА, требующий патогенетического, морфологического обоснования. Однако выявленные морфологические особенности в тканях легкого имеют отвлеченный, описательный характер, не представляются функционально значимыми, никак не встраиваемы в общую концепцию Дондерса и, следовательно, не в состоянии дать полную картину различия БА и ХОБЛ с точки зрения механических затрат.

Выявляемые ранее у больных с заболеваниями бронхообструктивного характера изменения в эластических свойствах не находили своего объяснения и в литературе широко не обсуждались [4], нами предпринята попытка объяснить изменения эластических свойств при данных заболеваниях

как проявления механической активности легких [5, 6]. Развивая новое представление, нами предложен\* коэффициент функциональной активности легких, отражающий функциональность легочной ткани у больных с различными заболеваниями обструктивного характера, включая эмфизему легких, основанный на измерении эластических параметров в статических условиях на уровне общей емкости легких (ОЕЛ) и дыхательного объема, отображающий, таким образом, изменения эластических свойств внутри эластического континуума. Однако для больных ХОБЛ и БА параметры отличались от таковых у больных с эмфиземой легких, не различались между собой, имели описательный характер, кроме того, в задачу для коэффициента функциональной активности легких не входило выявление различия между ХОБЛ и БА, поскольку считалось, что принципиальных различий в эластических свойствах быть не должно.

Для оценки эластического сопротивления легких как в фундаментальных, так и в клинических исследованиях используют следующие показатели: общую растяжимость легких (ОРЛ), динамическую растяжимость легких (C<sub>dyn</sub>), статическую растяжимость легких (C<sub>stat</sub>), эластическую тягу легких (ЭТЛ), коэффициент ретракции легких (КРЛ) [7]. Однако их применение не дает полного представления об общих затратах дыхательной мускулатуры для преодоления эластического сопротивления легочной ткани. Способом более точно и объективно показать результат изменения эластических свойств вследствие внутренней работы сократительных элементов паренхимы, равно как и возможностью выявить их различие у больных БА и ХОБЛ, послужит, вероятно, введение дополнительного оценочного параметра: эластической фракции работы дыхания (Ael). Ранее данный параметр детально не изучался у больных ХОБЛ и БА, его применение имело общий описательный характер и не привязывалось к нозологическим различиям. В настоящей работе Ael исследовалась в тесной связи с другими параметрами, описывающими состояние эластического сопротивления у больных БА и ХОБЛ, для повышения чистоты эксперимента отобраны больные с выраженными и сходными респираторными нарушениями (в пределах 1-й степени).

**Цель исследования** – определить и сравнить работу дыхания по преодолению эластического сопротивления (Ael) у больных БА и ХОБЛ со сходными изменениями в эластических свойствах паренхимы в одинаковых условиях вентиляционных нарушений (1-я степень).

## Материалы и методы

Сравнительная характеристика обследованных больных и пациентов контрольной группы, распределения по возрасту и полу представлена в **табл. 1**.

Обследованы 98 пациентов, распределенных на 4 группы: 1-я группа (32 человека) – больные БА с повышенной бронхиальной проводимостью (Raw), 2-я группа (19 человек) – больные БА с сохраненным показателем Raw, 3-я группа (27 человек) – больные ХОБЛ; 4-я группа – контрольная (20 человек). В исследовании принимали участие пациенты, госпитализированные в стационар в связи с обострением ХОБЛ или БА. Пациенты отобраны в двух клинических учреждениях г. Томска: клиники ФГБОУ ВО СибГМУ и ОГБУЗ «МСЧ №2». Критерии включения: поступление пациентов в стационар с клиническим диа-

\*Тетнев Ф.Ф., Тетнев К.Ф., Бодрова Т.Н. Способ оценки функционального состояния легочной ткани. Патент на изобретение №2295286, 20 марта 2007. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2295286>. Ссылка активна на 26.09.2023.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных больных и пациентов контрольной группы, распределения по возрасту и полу****Table 1. Comparative characteristics of the study and control patients, distribution by age and sex**

Группа пациентов	Средний возраст, лет [M+m]	Мужчины	Женщины
1-я группа – больные БА с повышенным Raw (n=32)	36,34±6,52	14	18
2-я группа – больные БА с нормальным показателем Raw (n=19)	37,42±8,20	9	10
3-я группа – больные ХОБЛ (n=27)	40,33±4,93	15	12
4-я группа – контрольная (n=20)	37,15±5,11	10	10

гнозом обострения ХОБЛ или БА. После установления предварительного диагноза исследователи собирали уточняющую информацию об анамнестических данных, включая вредные привычки, симптомы заболевания, время их появления и динамику проявлений при обострении, на фоне лечения, проводимых ранее исследованных показателей газового анализа крови, рентгенологического исследования органов грудной клетки, медикаментозной терапии, кислородотерапии и проводимой респираторной поддержки. Исследование механики дыхания у больных проводили по достижении устойчивой ремиссии заболевания после выписки из стационара. Для приведения к одному уровню функционального состояния все исследованные больные подбирались с легкой степенью вентиляционных нарушений обструктивного характера (снижение ОФВ<sub>1</sub> на 15–35%), без каких-либо существенных изменений в газовом составе крови, по данным компьютерной томографии легких исключались какие-либо состояния, заболевания с изменениями рестриктивного характера легких. Каждый больной обследовался на дефицит фермента  $\alpha$ -антитрипсин-фактор для исключения первичной эмфиземы легких.

**Критерии включения в исследование пациентов контрольной группы:** возраст 21–49 лет, отсутствие в анамнезе курения (последние 10 лет, в возрастной группе старше 30 – 15 лет) и при обследовании признаков заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, кашлевого синдрома, патологических изменений на обзорной рентгенограмме легких, острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 3 мес, наличие информированного согласия.

**Критерии включения в исследование механики дыхания для пациентов с БА:** установленный диагноз по критериям [8], легкая степень тяжести заболевания, стадия ремиссии. В анамнезе наблюдались типичные для БА приступы удушья, с ночными симптомами более 1 раза в неделю, положительным или отрицательным (в зависимости от набираемой группы) тестом с метахолином. Всего исследовался 51 больной БА, у 46 пациентов отягощен наследственный анамнез по заболеванию. Один раз в год больные проходили лечение и обследование в терапевтических, пульмонологических стационарах.

У всех больных БА – положительный тест на обратимость бронхиальной обструкции.

**Критерии включения в исследование механики дыхания для пациентов с ХОБЛ:** возраст от 25 до 48 лет, легкая степень тяжести заболевания, состояние ремиссии, диагноз по установленным критериям [1] в течение 1,5–2 лет от момента появления первых признаков заболеваний, часто заболевания в дебюте, отрицательный тест на обратимость бронхиальной обструкции, бронхитический или эмфизематозный фенотип. Для исследования отбирались преимущественно молодые пациенты, моложе 40 лет (со-

поставимыми с таковыми контрольной группы и группами больных БА), что заставляло проводить отбор больных ХОБЛ более длительно и тщательно. Делалось это с целью уменьшения влияния возрастных изменений на эластические параметры легких при исследовании механики дыхания. Из 27 исследованных у 23 больных отмечалось курение в течение последних 10 лет, у 14 отягощен анамнез по заболеванию (хронические неспецифические заболевания легких у ближайших родственников).

У всех больных проводилось исследование вентиляционной функции легких с подробным описанием параметров обструктивного и рестриктивного характеров, для исследования отбирались больные, у которых вентиляционные нарушения соответствовали 1-й степени, обструктивного характера.

Показатели механики дыхания изучались в лаборатории кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СибГМУ с помощью измерения транспульмонального давления, одновременной регистрации спирограммы, пневмотахограммы. Транспульмональное давление определялось разницей между давлением во рту и в нижней трети пищевода. Давление в пищеводе определялось с помощью специального зонда, введенного в нижнюю треть пищевода через нижний носовой ход [7, 9]. Разница внутрипищеводного давления и давления в ротовой полости определялась с помощью дифференцированного датчика давления ПДП 1000МД. Пневмотахограмма регистрировалась пневмотахографом с интегратором. Определялись общепринятые параметры эластического сопротивления легких: ОРЛ, C<sub>dyn</sub>, C<sub>stat</sub>, ЭТЛ, КРЛ, Ael (работа по преодолению эластического сопротивления легких), параметры неэластического сопротивления: общее неэластическое сопротивление (ОНС), Raw на вдохе (Rawвд) и на выдохе (Rawвыд).

Статистическую обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программу Statistica 6,0 for Windows. Проводился описательный анализ. Критический уровень статистической значимости различий в исследовании определялся величиной <0,05.

Все проводимые исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ.

## Результаты и обсуждение

У больных БА как с повышенным Raw, так и с сохраненным выявлены повышение минутного объема дыхания (МОД) вероятно, компенсаторно, относительно нормальные значения максимальной вентиляции легких (МВЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что свидетельствует о преобладании обструктивных нарушений в обеих группах (табл. 2). ОФВ<sub>1</sub>/форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ)% после бронходилатационной пробы у части больных оставались

**Таблица 2. Оценка функции внешнего дыхания у больных БА с нормальным и повышенным бронхиальным сопротивлением (Raw) и контрольной группы (здоровые, некурящие лица)****Table 2. Pulmonary function test in patients with bronchial asthma (BA) with normal and increased bronchial resistance (Raw) and in the control group (healthy non-smokers)**

Показатели	БА с нормальным Raw (2-я группа)	БА с повышенным Raw (1-я группа)	Контрольная группа (4-я группа)	$P_{2-4}$	$P_{1-4}$	$P_{2-1}$
МОД, Л/мин	11,46 (9,69–12,01)	11,51 (9,91–13,29)	8,81 (7,78–9,91)	<0,05	<0,05	–
МВЛ, %	86,69 (84,47–100,28)	87,25 (85,05–97,02)	101,36 (100,04–102,45)	<0,05	<0,05	–
ОЕЛ, Л	6,1 (4,9–7,0)	6,3 (5,1–7,1)	4,9 (4,6–5,9)	–	–	–
ОФВ <sub>1</sub> , %	73,04 (70,69–81,10)	75,18 (71,01–80,07)	100,34 (99,37–104,27)	<0,001	<0,001	–
ЖЕЛ, %	96,28 (92,07–101,05)	98,36 (90,15–103,02)	104,24 (97,72–109,60)	<0,001	<0,05	–
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % до пробы с бронходилататором	67,19 (66,80–68,72)	66,06 (65,03–68,07)	96,34 (79,81–98,53)	<0,001	<0,001	–
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % после бронходилатации	71,69 (68,88–80,01)	72,79 (69,31–81,61)	108,24 (99,73–114,01)	<0,001	<0,001	–
Raw <sub>вд</sub> , кПа/Л/с	0,23 (0,18–0,27)	1,29 (1,06–1,59)	0,16 (0,12–0,18)	>0,05	<0,001	<0,05
Raw <sub>выд</sub> , кПа/Л/с	0,58 (0,36–0,71)	1,58 (1,29–1,74)	0,22 (0,20–0,23)	<0,001	<0,001	<0,05

**Таблица 3. Оценка функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ и контрольной группы****Table 3. Pulmonary function test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in the control group**

Показатели	ХОБЛ (3-я группа)	Контрольная группа (4-я группа)	$P_{3-4}$
МОД, Л/мин	7,01 (7,64–9,04)	9,16 (8,28–12,33)	<0,05
ОЕЛ, Л	5,3 (4,7–6,8)	4,9 (4,6–5,9)	–
МВЛ, %	78,14 (75,68–79,37)	101,36 (100,04–102,45)	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , %	70,18 (68,81–73,29)	100,34 (99,37–104,27)	<0,001
ЖЕЛ, %	98,37 (95,28–99,05)	104,24 (97,72–109,60)	<0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % до пробы с бронходилататором	67,90 (60,09–64,10)	96,34 (79,81–98,53)	<0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % после бронходилатации	71,31 (65,09–69,10)	108,24 (99,73–114,01)	<0,001
Raw <sub>вд</sub> , кПа/Л/с	1,27 (0,99–1,48)	1,09 (0,92–1,18)	<0,05
Raw <sub>выд</sub> , кПа/Л/с	1,52 (0,96–1,78)	0,83 (0,61–0,95)	<0,001

повышенными, в большей степени у больных БА с повышенным Raw. Также отмечено, что ОЕЛ в среднем у больных БА оказалась повышена, однако не достигала статистической достоверности ( $p < 0,05$ ).

У больных ХОБЛ так же, как и у больных БА, отмечалось снижение вентиляционных показателей преимущественно по обструктивному типу в пределах 1-й степени, что соответствовало условиям исследования (табл. 3). На фоне выраженного снижения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ значительного повышения показателей после бронходилатационной пробы не выявлено (разница составила 7%).

Сдун статистически снижена в среднем одинаково у больных БА как с нормальным, так и повышенным Raw (табл. 4). ОРЛ оказалась повышенной у больных БА в обеих группах по сравнению с контрольной группой, что было противоречивым, поскольку эластические свойства легочной ткани не могут быть одновременно повышенными и пониженными. При анализе ЭТЛ последняя оказалась пониженной, и в большей степени и статистически достоверно у больных БА с повышенным Raw (по сравнению с группой больных БА с нормальными показателями Raw). Данный факт мы относим к функциональным изменениям эластических свойств, имеющим свою направленность на бронхиальную проходимость (Raw), эти находки повто-

ряют ранее выявленные изменения в механике дыхания в наших исследованиях [6].

Фактом, заслуживающим внимания, явилось то, что ОРЛ варьировала в более широких пределах, чем Сдун (табл. 4), последняя определялась на уровне дыхательного объема, тогда как ОРЛ характеризует интегральную эластичность легких при максимально глубоком вдохе. Это позволяет сделать предположение, что функциональные изменения происходят на уровне дыхательного объема, что, вероятно, облегчает процесс спонтанного дыхания. ОРЛ определяли путем деления ОЕЛ на величину ЭТЛ. У значительной части больных БА ЭТЛ значительно снижена, как при эмфиземе легких, тогда как ОЕЛ повышена. Следует также заметить, что у больных БА с сохраненным Raw ОРЛ повышена в большей степени, чем у больных с повышенным Raw и ХОБЛ. Схожая картина – с КРЛ, который определяется как обратная величина ОРЛ. КРЛ снижен во всех группах пациентов, однако следует заметить: у больных БА с сохраненной бронхиальной проходимость он статистически снижен, но в меньшей степени по сравнению с больными с ХОБЛ и БА со сниженными параметрами Raw. Ввиду отсутствия явных клинических признаков гиперинфляции, эмфиземы легких можно предположить, что изменения имели функциональный характер

**Таблица 4. Эластическое сопротивление легких у больных БА с нормальным и повышенным бронхиальным сопротивлением и контрольной группы****Table 4. Pulmonary elastic resistance in patients with BA with normal and increased bronchial resistance and in the control group**

Показатели	БА с нормальным Raw (2-я группа; n=19)	БА с повышенным Raw (1-я группа; n=32)	Контрольная группа (4-я группа; n=20)	$P_{2-4}$	$P_{1-4}$	$P_{2-1}$
Cdyn, кПа/Л	1,68 (1,49–1,74)	1,25 (1,08–1,36)	2,16 (2,08–2,27)	<0,001	<0,001	>0,05
Cstat, кПа/Л	1,45 (1,39–1,54)	1,36 (1,26–1,49)	2,03 (2,07–2,18)	<0,001	<0,001	>0,05
ЭТЛ, кПа	1,53 (1,19–1,59)	1,37 (1,25–1,43)	2,67 (2,29–2,81)	<0,001	<0,001	>0,05
ОРЛ, Л/кПа	3,96 (3,01–4,15)	4,59 (3,80–4,9)	2,14 (1,97–2,29)	<0,001	<0,001	–
КРЛ, кПа/Л	0,27 (0,25–0,30)	0,17 (0,15–0,19)	0,41 (0,38–0,48)	<0,001	<0,001	–
ОНСвд, кПа/Л/с	0,32 (0,18–0,34)	0,27 (0,15–0,30)	0,05 (0,02–0,09)	<0,001	0,001	–
ОНСввд, кПа/Л/с	0,49 (0,27–0,65)	0,66 (0,54–0,71)	0,12 (0,11–0,14)	0,03	0,001	–
Ael, кгм/мин	0,26 (0,15–0,28)	0,24 (0,15–0,27)	0,16 (0,14–0,25)	–	–	–

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: ОНСвд – ОНС на вдохе, ОНСввд – ОНС на выдохе.

**Таблица 5. Эластическое сопротивление легких у контрольной группы и у больных ХОБЛ****Table 5. Pulmonary elastic resistance in the control group and in patients with COPD**

Показатели	ХОБЛ (3-я группа)	Контрольная группа (4-я группа)	$P_{3-4}$
Cdyn, кПа/Л	1,10 (0,74–1,48)	2,16 (2,08–2,27)	<0,001
Cstat, кПа/Л	1,19 (0,72–1,43)	2,03 (2,07–2,18)	<0,001
ЭТЛ, кПа	1,26 (1,01–1,34)	2,67 (2,29–2,81)	<0,001
ОРЛ, Л/кПа	4,9 (4,1–5,2)	2,14 (1,97–2,29)	<0,001
КРЛ, кПа/Л	0,14 (0,08–1,18)	0,41 (0,38–0,48)	<0,001
ОНСвд, кПа/Л/с	0,4 (0,3–0,5)	0,05 (0,02–0,09)	<0,001
ОНСввд, кПа/Л/с	0,5 (0,4–0,7)	0,12 (0,11–0,14)	<0,001
Ael, кгм/мин	0,36 (0,30–0,39)	0,16 (0,14–0,25)	<0,001

и произошли для предотвращения клапанного механизма обструкции на раннем этапе развития гиперинфляции легких, когда признаки последней еще не визуализируются.

У больных ХОБЛ снижение Cdyn и увеличение ОРЛ также являлось статистически значимым (табл. 5), но с меньшим разбросом по сравнению с больными БА (с нормальным и повышенным Raw), что в свою очередь может

указывать на меньшую «функциональность» при развитии ХОБЛ (табл. 6). В этом случае уместно сделать предположение, что при ХОБЛ поражаются в большей степени гладкие мышцы, участвующие в изменении тонуса паренхимы, с чем, вероятно, также связана и меньшая обратимость обструкции.

Эластическое сопротивление легких и эластическая фракция работы дыхания у больных ХОБЛ оказались повышены по сравнению с контрольной группой и у больных БА. Однако у больных БА по сравнению с контрольной группой достоверных различий не выявлено.

### Обсуждение

Одной из заметных находок стала относительно нормальная эластическая фракция работы дыхания у больных БА (см. табл. 4), но повышенная у больных ХОБЛ (см. табл. 5). Анализ эластических параметров выявляет противоречивое разнонаправленное их изменение, описанное нами ранее [6], что дает основания объяснить меньшие затраты легких при БА соучастием функционального компонента легочной ткани в преодолении сопротивления легких в процессе дыхания. Большие затраты паренхимы при ХОБЛ можно объяснить отсутствием возможности участия функционального компонента, вероятно, в силу поражения сократительных элементов, «соучастующих» в акте дыхания, расположенных в паренхиме. Предполагаемая функциональность легочной ткани более отчетливо проявляет себя при БА, нежели при ХОБЛ. Причиной может стать различный характер поражения: при ХОБЛ

**Таблица 6. Эластическое сопротивление легких у больных БА и ХОБЛ****Table 6. Pulmonary elastic resistance in patients with BA and COPD**

Показатели	БА с нормальным Raw (2-я группа)	БА с повышенным Raw (1-я группа)	ХОБЛ (3-я группа)	$P_{2-3}$	$P_{2-1}$	$P_{1-3}$
Cdyn, кПа/Л	1,68 (1,49–1,74)	1,25 (1,08–1,36)	1,10 (0,74–1,48)	–	–	–
Cstat, кПа/Л	1,45 (1,39–1,54)	1,36 (1,26–1,49)	1,19 (0,72–1,43)	–	–	–
ЭТЛ, кПа	1,53 (1,19–1,59)	1,37 (1,25–1,43)	1,26 (1,01–1,34)	–	–	–
ОРЛ, Л/кПа	3,96 (3,01–4,10)	4,59 (3,80–4,9)	4,9 (4,10–5,2)	<0,05	–	–
КРЛ, кПа/Л	0,27 (0,25–0,30)	0,17 (0,15–0,19)	0,14 (0,08–1,18)	>0,05	<0,05	–
Ael, кгм/мин	0,26 (0,15–0,28)	0,24 (0,15–0,27)	0,36 (0,30–0,39)	<0,05	–	0,05

поражаются гладкая мускулатура, эластические волокна, расположенные в паренхиме легких, отвечающие больше за ее эластический тонус, чем за просвет бронхов, более чувствительный к стимуляции  $\beta$ -рецепторов, тогда как при БА поражается, вероятно, та часть гладкой мускулатуры, которая в большей степени отвечает за просвет бронхов, чем за эластический тонус паренхимы. В дополнение к сказанному можно отметить тот факт, что не выявлена прямая зависимость между параметрами  $ОФV_1$  и Raw (отражающим состояние просвета бронха), что не позволило включить Raw как обязательный диагностический критерий БА и ХОБЛ [1, 8]. В данном случае можно предположить, что вентиляционные показатели могут зависеть не только от просвета бронха, но и от изменения эластического тонуса паренхимы.

Эластическое сопротивление легких обусловлено несколькими компонентами, основным из которых является эластичность каркаса, образованного сплетением эластических и коллагеновых волокон. Оно составляет примерно 65–75% [10] всех затрат общей работы дыхания, 5–10% приходится на эластическое сопротивление висцеральной плевры и от 10 до 15% – на действие сил поверхностного натяжения в альвеолах. Наиболее вероятной из структур паренхимы, способной обладать собственной активностью, является гладкая мускулатура и другие сократительные элементы паренхимы эпителиоидного происхождения, однако степень их участия, физиологические характеристики практически не ясны. Исследование регионарной механики с использованием данной методики, к сожалению, затруднено ввиду неравномерного движения жесткого каркаса грудной клетки, наличия плевральной полости вокруг легкого, следовательно, требует применения других методов.

Принято, что эластическое сопротивление легких может увеличиваться в зависимости от повышения кровенаполнения легочных сосудов, острого токсического или инфекционного поражения обширной части легочной ткани, перерождения легочной ткани в фиброзную, может снижаться при наличии эмфиземы легких. До сих пор в литературе не описаны механизмы возможного противодействия этим факторам со стороны легочной ткани. Вместе с тем парадоксальным и не нашедшим свое объяснение является выявляемое у больных с фиброзом снижение ЭТЛ [11, 12], а в эксперименте на мышах также не находит подтверждения влияние накопления фибрина на увеличение эластичности легочной ткани [13]. В то же время при явных фиброзных изменениях снижение растяжимости легких в большей степени коррелировало со снижением ОЕЛ, чем с нарушением газообмена, что позволило авторам сделать вывод: изменения в интерстициальных тканях более важны, чем изменения в альвеолярно-капиллярной мембране, в определении эластического поведения легкого [14]. Данные результаты косвенно подчеркивают высокую вероятность наличия внутриорганной механической активности при заболеваниях, имеющую функциональную направленность.

Впервые предположение об активности легочной ткани высказано Ф.Ф. Тетеным в 1981 г. в теории механической активности легких [5, 15]. Дополнительным источником механической активности предполагалось участие гладкой мускулатуры в активном изменении общего эластического тонуса легкого, и описывается петлей отрицательного эластического гистерезиса. Последующие наши разработки в данном ключе посвящены исследованию следов механической активности при различных заболеваниях [6, 16, 17].

## Заключение

Если рассматривать изменения эластических свойств при БА как функциональные, то выявляемое снижение ЭТЛ у больных БА на фоне повышенного Raw и с сохраненным Raw можно рассматривать как противостояние частного общему. Снижение общего тонуса легкого (которое определяется на уровне максимальном вдоха) должно привести постепенно к повышению давления на бронхи (развитию клапанного механизма обструкции), снижению бронхиальной проходимости («частное»), которая определяется уже на уровне дыхательного объема, и обусловить, в свою очередь, вентиляционные нарушения. Однако при «включении» предполагаемого функционального компонента Raw остается относительно нормальным вопреки имеющимся вентиляционным нарушениям 1-й степени (что мы наблюдаем во 2-й группе больных БА; см. табл. 4). Повышенный Raw у больных БА в 1 группе (см. табл. 4) на фоне имеющихся вентиляционных нарушений в пределах той же степени в таком случае можно рассматривать как декомпенсацию предполагаемого функционального компонента, однако ее наступление происходит без прогрессирования вентиляционных нарушений (т.е. при той же степени вентиляционных нарушений, что и у больных БА во 2 группе), что также является функциональным компонентом. Итогом «срабатывания» функционального компонента в обеих группах является сохраненная фракция эластической работы дыхания (табл. 6).

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Список сокращений**

БА – бронхиальная астма  
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
 КРЛ – коэффициент ретракции легких  
 МВЛ – максимальная вентиляция легких  
 МОД – минутный объем дыхания  
 ОЕЛ – общая емкость легких  
 ОНС – общее неэластическое сопротивление  
 ОРЛ – общая растяжимость легких

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 ЭТЛ – эластическая тяга легких  
 Ael – эластическая фракция работы дыхания  
 Cdyn – динамическая растяжимость легких  
 Cstat – статическая растяжимость легких  
 Raw – бронхиальная проводимость

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Авдеев С.Н. Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*. 2003;4:182. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Terapiya\\_obostreniya\\_hronicheskoy\\_obstruktivnoy\\_bolezni\\_legkih/#ixzz7UIFzDWAa](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Terapiya_obostreniya_hronicheskoy_obstruktivnoy_bolezni_legkih/#ixzz7UIFzDWAa). Ссылка активна на 26.09.2023 [Avdeev SN. Therapy of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *breast cancer*. *RMZH*. 2003;4:182. Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Terapiya\\_obostreniya\\_hronicheskoy\\_obstruktivnoy\\_bolezni\\_legkih/#ixzz7UIFzDWAa](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Terapiya_obostreniya_hronicheskoy_obstruktivnoy_bolezni_legkih/#ixzz7UIFzDWAa). Accessed 26.09.2023 (in Russian)].
2. Hogg JC. Lung structure and function in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(5):467-79.
3. Friedman M. Changing practices in COPD. A new pharmacologic treatment algorithm. *Chest*. 1995;107(Suppl.):194S-7S. DOI:10.1378/chest.107.5\_supplement.194s
4. Гриппи М.А. Патофизиология легких. Изд. 2-е, испр. М.: БИНОМ, 2018 [Grippi MA. *Patofisiologija legkih*. Izd. 2-e, ispr. Moscow: BINOM, 2018 (in Russian)].
5. Тетевев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетевев К.Ф. Вопросы исследования механики дыхания. *Пульмонология*. 2006;2:109-15 [Tetenev FF, Bodrova TN, Tetenev KF. Discussing points of investigation of respiratory biomechanics. *Pulmonologiya*. 2006;2:109-15 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2006-2-109-115
6. Тетевев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетевев К.Ф. Механические свойства легких при бронхиальной астме. *Терапевтический архив*. 2007;3:30-3 [Tetenev FF, Bodrova TN, Tetenev KF. Mechanical properties of the lungs in bronchial asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2007;3:30-3 (in Russian)].
7. Каменева М.Ю. Исследование эластических свойств легких в клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2017;1:58-63. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-elasticheskikh-svoystv-legkih-v-klinicheskoy-praktike/viewer>. Ссылка активна на 26.09.2023 [Kameneva MYu. Study of the elastic properties of the lungs in clinical practice. *Practical Pulmonology*. 2017;1:58-63. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-elasticheskikh-svoystv-legkih-v-klinicheskoy-praktike/viewer>. Accessed 26.09.2023 (in Russian)].
8. Тетевева А.В., Тетевев К.Ф., Бодрова Т.Н., и др. Диагностическое значение эластического сопротивления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020;76:34-40 [Teteneva AV, Tetenev KF, Bodrova TN, et al. Diagnostic value of elastic resistance of the lungs in asthma and COPD. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020;76:34-40 (in Russian)]. DOI:10.36604/1998-5029-2020-76-34-40
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Российское респираторное общество. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393-447 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393-447 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
10. Stead WW, Fry DL, Ebert RV. The elastic properties of the lung in normal men and in patients with chronic pulmonary emphysema. *J Lab Clin Med*. 1952;40:674-81.
11. Desai JP, Moustarah F. Pulmonary Compliance. 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
12. Тетевев Ф.Ф., Ушаков В.Ф., Михеев А.В. Механика дыхания у больных с диффузным метатуберкулезным пневмофиброзом. *Терапевтический архив*. 1973;10:56-7 [Tetenev FF, Ushakov VF, Mikheev AV. Mechanics of respiration in patients with diffuse metatuberculous pneumofibrosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1973;10:56-7 (in Russian)].
13. West J, Alexander J. Studies on respiratory mechanics and the work of breathing in pulmonary fibrosis. *Am J Med*. 1959;27(4):529-44. DOI:10.1016/0002-9343(59)90038-5
14. Allen GB, Cloutier ME, Larrabee YC, et al. Neither fibrin nor plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects lung function in a mouse model of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296(3):L277-85. DOI:10.1152/ajplung.90475.2008
15. Lecours R, Legris C. Mechanisms of hyperinflation in asthma. *Eur Respir J*. 1990;3(6):619-24.
16. Тетевев Ф.Ф. Биомеханика дыхания. Томск: Изд. Томского ун-та, 1981 [Tetenev FF. *Biomekhanika dykhaniia*. Tomsk: Izd. Tomskogo Un-ta, 1981 (in Russian)].
17. Тетевев К.Ф., Бодрова Т.Н., Тетевев Ф.Ф. Механические свойства легких у больных прогрессирующей дистрофией различной степени тяжести заболевания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(6):182-8 [Tetenev KF, Bodrova TN, Tetenev FF. Mechanical properties of the lungs in patients with progressive dystrophy of varying severity of the disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(6):182-8 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2013-6-182-188

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.09.2023



OMNIDOCTOR.RU



# Влияние хронической обструктивной болезни легких на госпитальные исходы чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом

А.А. Фролов<sup>1,2</sup>, В.Д. Федотов<sup>1,3</sup>, И.А. Фролов<sup>2</sup>, И.Г. Починка<sup>1,2</sup>, Н.В. Протасова<sup>2</sup>, Г.Н. Коузова<sup>2</sup>, А.С. Мухин<sup>1</sup>, К.В. Кузьмичев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия;

<sup>3</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить влияние хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на госпитальные исходы чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

**Материалы и методы.** Проведено когортное проспективное исследование влияния ХОБЛ на летальность и развитие коронарной микрососудистой обструкции (КМСО, no-reflow) после ЧКВ при ОКС. Включены 626 больных, поступивших в 2019–2020 гг., из них 418 (67%) – мужчины, 208 (33%) – женщины. Медиана возраста – 63 [56; 70] года. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST выявлен у 308 (49%) больных, КМСО – у 59 (9%) [критерии: кровоток <3-й степени по Thrombolysis in Myocardial Infarction flow grade; перфузия <2 баллов по Myocardial blush grade; резольюция сегмента ST <70%]. Скончались 13 (2,1%) пациентов. На основании вопросника «Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians, 2005» выделили 2 группы больных: 197 (31%) с ХОБЛ (≥17 баллов) и 429 (69%) без ХОБЛ (<17 баллов). Проведено сравнение групп на несбалансированных данных (хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера). Рассчитан индекс соответствия (propensity score) и выполнен двухфакторный логистический регрессионный анализ. Данные сбалансированы методом взвешивания Кернела, проведен логистический регрессионный анализ с использованием «весовых» коэффициентов. Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала.

**Результаты.** Проведенное исследование позволило получить следующие результаты в зависимости от вида анализа: 1) анализ несбалансированных данных у пациентов с ХОБЛ: ОШ смерти 3,60 (1,16–11,12);  $p=0,03$ ; ОШ КМСО 0,65 (0,35–1,22);  $p=0,18$ ; 2) двухфакторный анализ с индексом соответствия: ОШ смерти 3,86 (1,09–13,74);  $p=0,04$ ; ОШ КМСО 0,61 (0,31–1,19);  $p=0,15$ ; 3) регрессионный анализ с «весовыми» коэффициентами: ОШ смерти 12,49 (2,27–68,84);  $p=0,004$ ; ОШ КМСО 0,63 (0,30–1,33);  $p=0,22$ .

**Заключение.** Наличие ХОБЛ у пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, увеличивает летальность и не влияет на частоту развития КМСО.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, чрескожное коронарное вмешательство, неблагоприятные исходы, коронарная микрососудистая обструкция, no-reflow

**Для цитирования:** Фролов А.А., Федотов В.Д., Фролов И.А., Починка И.Г., Протасова Н.В., Коузова Г.Н., Мухин А.С., Кузьмичев К.В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на госпитальные исходы чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом. Терапевтический архив. 2024;96(3):253–259. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202638

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Фролов Алексей Александрович** – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО ПИМУ, врач отд-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода». E-mail: frolov-al-al@yandex.ru

**Федотов Василий Дмитриевич** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО ПИМУ, ст. науч. сотр. клинического отд. ФБУН ННИИГП

**Фролов Игорь Александрович** – врач отд-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода»

**Починка Илья Григорьевич** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ, зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода»

**Протасова Наталья Викторовна** – врач отд-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода»

**Коузова Галина Николаевна** – врач отд-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода»

**Мухин Алексей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО ПИМУ

**Кузьмичев Кирил Владимирович** – ассистент каф. эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ, врач приемного отд-ния ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода»

**Alexey A. Frolov.** E-mail: frolov-al-al@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7228-7563

**Vasily D. Fedotov.** ORCID: 0000-0003-4307-9321

**Igor A. Frolov.** ORCID: 0000-0003-2955-304X

**Ilya G. Pochinka.** ORCID: 0000-0001-5709-0703

**Natalia V. Protasova.** ORCID: 0000-0003-2099-8325

**Galina N. Kouzova.** ORCID: 0000-0001-5848-6216

**Aleksey S. Mukhin.** ORCID: 0000-0003-2336-8900

**Kirill V. Kuzmichev.** ORCID: 0000-0002-1513-0313

## Influence of chronic obstructive pulmonary disease on hospital outcomes of percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome

Alexey A. Frolov<sup>1,2</sup>, Vasily D. Fedotov<sup>1,3</sup>, Igor A. Frolov<sup>2</sup>, Ilya G. Pochinka<sup>1,2</sup>, Natalia V. Protasova<sup>2</sup>, Galina N. Kouzova<sup>2</sup>, Aleksey S. Mukhin<sup>1</sup>, Kirill V. Kuzmichev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 13 of the Nizhny Novgorod Avtozavodsky District, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>3</sup>Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Hygiene and Occupational Diseases, Nizhny Novgorod, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on hospital outcomes of percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Materials and methods.** A cohort prospective study of the COPD effect on mortality and coronary microvascular obstruction (CMVO, no-reflow) development after PCI in ACS was carried out. 626 patients admitted in 2019–2020 were included, 418 (67%) – men, 208 (33%) – women. Median age – 63 [56; 70] years. Myocardial infarction with ST elevation identified in 308 patients (49%), CMVO – in 59 (9%) patients (criteria: blood flow <3 grade according to TIMI flow grade; perfusion <2 points according to Myocardial blush grade; ST segment resolution <70%). 13 (2.1%) patients died. Based on the questionnaire "Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians, 2005", 2 groups of patients were identified: 197 (31%) with COPD ( $\geq 17$  points) and 429 (69%) without COPD (<17 points). Groups were compared on unbalanced data ( $\chi^2$  Pearson, Fisher exact test). The propensity score was calculated, and a two-way logistic regression analysis was performed. The data were balanced by the Kernel "weighting" method, logistic regression analysis was carried out using "weighting" coefficients. Results as odds ratio (OR) and 95% confidence interval.

**Results.** The conducted research allowed us to obtain the following results, depending on the type of analysis: 1) analysis of unbalanced data in patients with COPD: OR death 3.60 (1.16–11.12);  $p=0.03$ ; OR CMVO 0.65 (0.35–1.22);  $p=0.18$ ; 2) two-way analysis with propensity score: OR death 3.86 (1.09–13.74);  $p=0.04$ ; OR CMVO 0.61 (0.31–1.19);  $p=0.15$ ; 3) regression analysis with "weight" coefficients: OR death 12.49 (2.27–68.84);  $p=0.004$ ; OR CMVO 0.63 (0.30–1.33);  $p=0.22$ .

**Conclusion.** The presence of COPD in patients with ACS undergoing PCI increases mortality and does not affect the incidence of CMVO.

**Keywords:** acute coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, percutaneous coronary intervention, adverse outcomes, coronary microvascular obstruction, no-reflow

**For citation:** Frolov AA, Fedotov VD, Frolov IA, Pochinka IG, Protasova NV, Kouzova GN, Mukhin AS, Kuzmichev KV. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on hospital outcomes of percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):253–259. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202638

### Актуальность

Острый коронарный синдром (ОКС) занимает лидирующие позиции среди причин смерти и характеризуется частым наличием коморбидности [1]. Одним из наиболее встречающихся сопутствующих заболеваний у пациентов с ОКС является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая выявляется, по данным литературы, в 5–18% случаев [2]. Для приведенной коморбидности характерно наличие общих факторов риска (курение) и пересекающихся патогенетических механизмов (хроническое воспаление, гипоксия, эндотелиальная дисфункция, тромбообразование) [3]. Сочетание двух заболеваний может потенцировать их негативное влияние и ухудшать прогноз [3]. Согласно авторам, пациенты с сопутствующей ХОБЛ имеют более тяжелое атеросклеротическое поражение коронарных артерий [4], у них более высокий риск смерти и развития повторных неблагоприятных коронарных событий в раннем и отдаленном периоде наблюдения [5, 6].

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются важным компонентом современного лечения ОКС. Наличие указанной коморбидности может увеличивать риск развития таких пери- и послеоперационных осложнений, как коронарный тромбоз, рестеноз стента и феномен коронарной микрососудистой обструкции (КМСО, англ. coronary microvascular obstruction, или no-reflow) [4, 7]. Изучение связи ХОБЛ с КМСО представляет особый интерес, т.к. известно, что патогенез данного осложнения во многом связан с течением воспаления, наличием дисфункции эндотелия и повышенным тромбообразованием [3, 8]. Следует отметить, что в некоторых работах приведенные взаимосвязи не подтверждаются [9]. Одной из вероятных причин подобных разночтений является гиподиагностика ХОБЛ у пациентов с ОКС в реальной клинической прак-

тике [10]. В настоящее время стандартом диагностики ХОБЛ является исследование функции внешнего дыхания с выполнением постбронходилатационного теста. Однако у пациентов, поступающих с диагнозом ОКС, приведенная методика рутинно не применяется (в том числе ввиду наличия противопоказаний к применению бронходилататоров). Точность регистрации ХОБЛ, согласно данным анамнеза и оценки медицинских документов, очень низка (чувствительность – 23%, специфичность – 91%) [2]. Трудности с диагностикой приводят к недооценке клинических рисков рассматриваемой коморбидности и назначению неоптимального лечения [5]. Кроме того, они ставят под сомнение выводы работ, посвященных изучению сочетания ОКС и ХОБЛ, где последняя регистрировалась на основании данных первичной медицинской документации.

Компромиссным вариантом, который может обеспечить приемлемую точность регистрации ХОБЛ непосредственно при поступлении, является использование специальных вопросников. Так, для вопросника «Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians, 2005» [11] характерны чувствительность 72,0%, специфичность 82,7%, площадь под ROC-кривой 0,84 [2]. Данное исследование призвано уточнить влияние ХОБЛ на частоту развития КМСО и госпитальных летальных исходов после выполнения ЧКВ у пациентов с ОКС.

**Цель исследования** – оценить влияние ХОБЛ на госпитальные исходы ЧКВ у пациентов с ОКС.

### Материалы и методы

#### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование влияния ХОБЛ на госпитальные исходы ОКС у пациентов после ЧКВ. Включение и наблюдение па-

**Таблица 1. Характеристика общей выборки и групп сравнения по основным показателям и исходам****Table 1. Characteristics of the overall sample and comparison groups by main indicators and results**

Параметр	Общая выборка (n=626), абс. (%)	Нет ХОБЛ, (n=429), абс. (%),	Есть ХОБЛ, (n=197), абс. (%),	p (нет ХОБЛ / есть ХОБЛ)
Возраст ≥75 лет	81 (13)	49 (11)	32 (16)	0,10
Мужской пол	418 (67)	271 (63)	147 (75)	0,005
ИМТ <18,5 кг/м <sup>2</sup>	5 (1)	0 (0)	5 (3)	0,003
СД	128 (20)	99 (23)	29 (15)	0,02
ИМ в анамнезе	119 (19)	69 (16)	50 (25)	0,006
Курение	251 (40)	131 (31)	120 (61)	<0,001
ИМ с подъемом сегмента ST	308 (49)	198 (46)	110 (56)	0,02
ОСН III–IV класса по Киллипу	9 (1)	5 (1)	4 (2)	0,47
Время «боль-госпитализация» >12 ч	259 (41)	182 (42)	77 (39)	0,43
SYNTAX score >22 баллов	73 (12)	45 (10)	28 (14)	0,18
TIMI thrombus grade 4–5-й степени [12]	209 (34)	150 (35)	59 (30)	0,22
Коллатерали по Rentrop <2-й степени [12]	578 (92)	391 (91)	187 (95)	0,10
TIMI flow grade до ЧКВ <3-й степени	365 (58)	256 (60)	109 (55)	0,31
Имплантация более 2 стентов	62 (10)	38 (9)	24 (12)	0,20
Постдилатация ИОА	371 (59)	265 (62)	106 (54)	0,06
Гемоглобин <90 г/л	6 (1)	4 (1)	2 (1)	1,00
Лейкоциты >9,0×10 <sup>9</sup> ед./л	235 (38)	159 (37)	76 (39)	0,72
СКФ по СКД-EPI <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	116 (19)	75 (18)	41 (21)	0,32
Глюкоза >10 ммоль/л	74 (12)	48 (12)	26 (13)	0,47
Коронарная микрососудистая обструкция (no-reflow)	59 (9)	45 (10)	14 (7)	0,18
Смерть на госпитальном этапе	13 (2,1)	5 (1,2)	8 (4,1)	0,03

Примечание. Здесь и далее на рис. 3–5: СД – сахарный диабет.

циентов выполняли в ГБУЗ НО «ГКБ №13 Автозаводского района» г. Нижнего Новгорода», Россия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

#### Участники исследования

В исследование включили пациентов, последовательно поступивших с 31 декабря 2019 г. по 3 января 2020 г. Критерии включения: подтвержденный диагноз ОКС; успешное ЧКВ с имплантацией стента; получение согласия пациента на участие в исследовании; состояние пациента, не ограничивающее возможность адекватно ответить на вопросник для диагностики ХОБЛ. Диагноз ОКС ставили и подтверждали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1]. Для диагностики ХОБЛ использовали вопросник «Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians, 2005» [11]. Критерием диагноза ХОБЛ являлась сумма баллов по вопроснику, составляющая 17 и более. Включение в исследование производили в операционной после окончания ЧКВ.

#### Исходы и анализируемые показатели

Из неблагоприятных исходов отмечали развитие КМСО по итогу выполнения ЧКВ и смерть в ходе госпитализации. Феномен КМСО диагностировали согласно критериям Европейского общества кардиологов [1]:

- 1) Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade [12] в инфаркт-ответственной артерии (ИОА) после ЧКВ менее 3 баллов;

- 2) перфузия миокарда после ЧКВ по Myocardial blush grade [12] менее 2 баллов;

- 3) резольюция изменений сегмента ST на электрокардиограмме менее 70% в течение 60–90 мин после ЧКВ.

В качестве потенциальных конфаундеров регистрировали различные демографические, анамнестические и клинические параметры (табл. 1). Пороговые значения выбраны в соответствии с клиническими рекомендациями и нормой для использованных лабораторных анализаторов [1, 12, 13]. Регистрацию указанных параметров проводили в операционной непосредственно после включения в исследование. Информацию о результатах госпитализации выгружали из внутриаппаратной базы данных.

#### Расчет мощности и статистический анализ

Размер выборки рассчитан по Келси [14]. Так, 626 пациентов достаточно для оценки увеличения относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) развития КМСО у пациентов с ХОБЛ до 2,0 и 2,25 соответственно и увеличения ОР и ОШ госпитальной смерти до 4,0 и 4,26.

Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов [Q1; Q3], а качественные данные – абсолютными значениями и процентными долями. Для оценки значимости различий качественных данных использовали хи-квадрат Пирсона, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса или точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

С целью коррекции искажения результатов вследствие влияния конфаундеров применяли метод псевдорандомизации (англ. propensity score matching) [14]. На основании расчета индекса соответствия (англ. propensity score) группы сбалансировали по основным показателям методом взвешивания Кернела [14]. Критерием эффективной балансировки являлось значение стандартизированной доли смещения  $<10\%$ . Для изучения влияния качественных факторов на бинарный исход применяли логистический регрессионный анализ с использованием «весовых» коэффициентов, полученных в результате взвешивания методом Кернела.

Для обработки пропусков использовали метод «mean substitution» (пропущенные значения заменяли модой) [14].

Статистическую обработку проводили с помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft, США), EpiInfo 7.2 (CDC, США) и Stata 16.0 (StataCorp LLC, США).

## Результаты

Из 1014 кандидатов в исследование включены 626 пациентов, из них 418 (67%) – мужчины, 208 (33%) – женщины. Медиана возраста – 63 [56; 70] года. Схема включения/исключения пациентов в исследование представлена на рис. 1. На основании ответов на вопросник выделены 2 группы больных: 429 (69%) без ХОБЛ и 197 (31%) с ХОБЛ. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов и сравнение по основным показателям и исходам представлены в табл. 1. Пациентов наблюдали в течение периода госпитализации. Медиана продолжительности госпитализации составила 11 [9; 14] дней. Отметим, что по данным анамнеза ХОБЛ выявлена только у 86 (14%) больных. Ни один из них ранее не получал адекватной бронходилатационной терапии.

Пропущенные данные отмечены в следующих показателях: индекс массы тела – ИМТ (пропущено 4% значений), гемоглобин (19%), лейкоциты (21%), глюкоза (23%) и скорость клубочковой фильтрации – СКФ (29%). Развитие неблагоприятных исходов отслежено у всех включенных в исследование пациентов.

Оценка влияния ХОБЛ на развитие неблагоприятных исходов без учета влияния конфаундеров показала, что для пациентов с ХОБЛ ОР смерти на госпитальном этапе статистически значимо увеличивался до 3,48 (95% доверительный интервал – ДИ 1,15–10,51), ОШ – до 3,60 (95% ДИ 1,16–11,12);  $p=0,03$ . Статистически значимого влияния ХОБЛ на развитие КМСО не выявлено: ОР 0,68 (95% ДИ 0,38–1,20), ОШ 0,65 (95% ДИ 0,35–1,22);  $p=0,18$ .

Скорректированные результаты, полученные в ходе двухфакторного логистического регрессионного анализа с учетом факта наличия ХОБЛ и рассчитанного ранее индекса соответствия, подтвердили указанные данные:

- 1) анализ в отношении исхода «смерть на госпитальном этапе»: ОШ для ХОБЛ 3,86 (95% ДИ 1,09–13,74);  $p=0,04$ ;
- 2) анализ в отношении исхода «КМСО»: ОШ для ХОБЛ 0,61 (95% ДИ 0,31–1,19);  $p=0,15$ .

Анализ гистограммы распределения индекса соответствия в исследуемых группах продемонстрировал существенный дисбаланс по данному показателю (рис. 2). Для устранения несоответствия выполнена балансировка показателей методом «взвешивания», в результате которой стандартизированная доля смещения для всех параметров составила менее 10% (рис. 3). Результаты логистического регрессионного анализа с использованием «весовых» коэффициентов также подтвердили статистически значимое

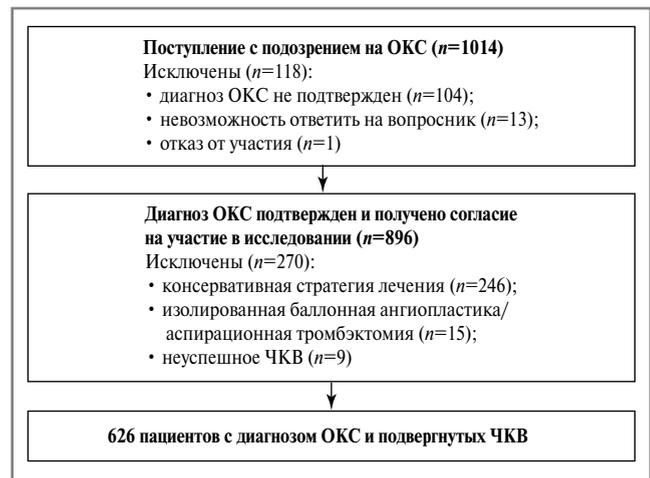


Рис. 1. Схема включения/исключения в исследование.

Fig. 1. Study flowchart.

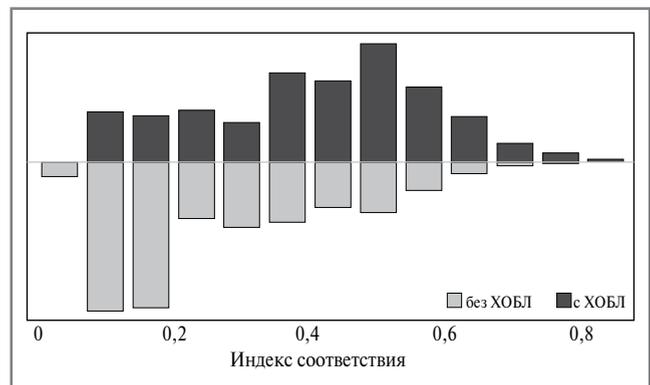


Рис. 2. Гистограмма распределения значений индекса соответствия между исследуемыми группами.

Fig. 2. Histogram of the propensity score distribution between the studied groups.

влияние ХОБЛ на госпитальную летальность и опровергли влияние на развитие КМСО (рис. 4, 5).

## Обсуждение

### Обсуждение ключевых результатов

У пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, ХОБЛ является частой сопутствующей патологией. В случае использования для диагностики вопросника «Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians, 2005» частота регистрации составляет 31%. Клинический профиль подобных пациентов типичен для ХОБЛ: преобладают худые курящие мужчины, имеющие коронарный анамнез и характеризующиеся более тяжелым течением ОКС (чаще инфаркт миокарда – ИМ – с подъемом сегмента ST). Наличие ХОБЛ является независимым предиктором смерти на госпитальном этапе и не влияет на развитие КМСО: ОШ смерти 3,86 (95% ДИ 1,09–13,74);  $p=0,04$ ; ОШ КМСО 0,61 (95% ДИ 0,31–1,19);  $p=0,15$ .

### Интерпретация результатов

Статистический анализ, проведенный с учетом влияния принципиальных конфаундеров, подтвердил роль ХОБЛ как независимого предиктора госпитальной смерти у пациентов с ОКС. По данным литературы, влияние ХОБЛ

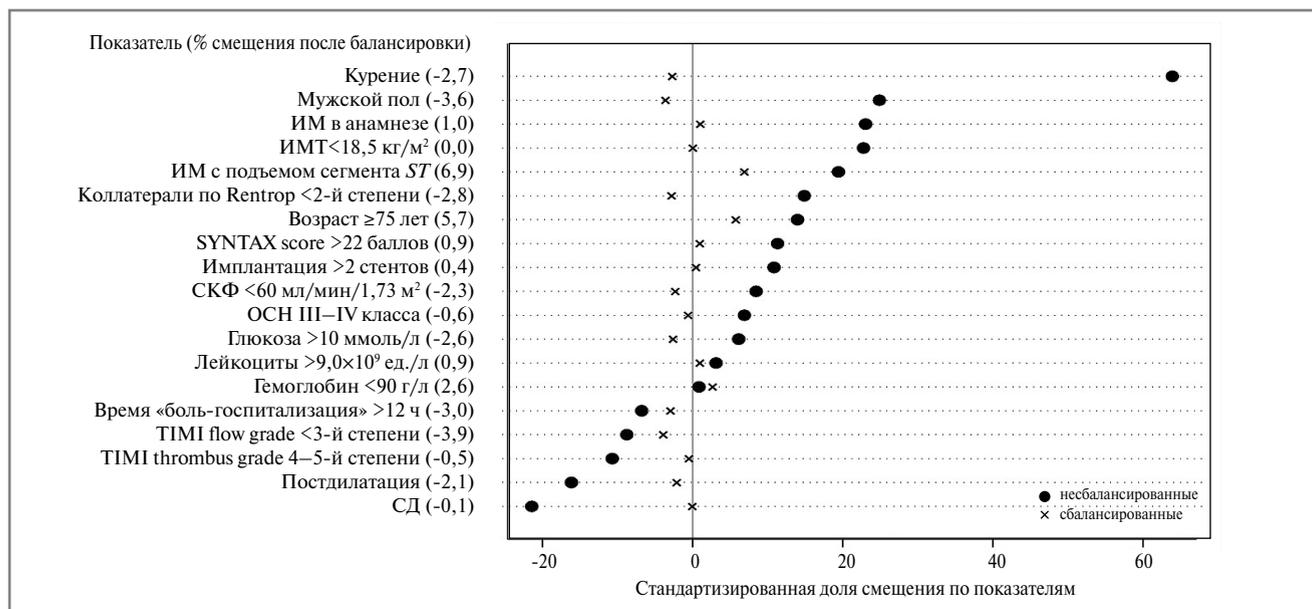


Рис. 3. Результат балансировки показателей между группами сравнения.

Fig. 3. The result of balancing indicators between comparison groups.

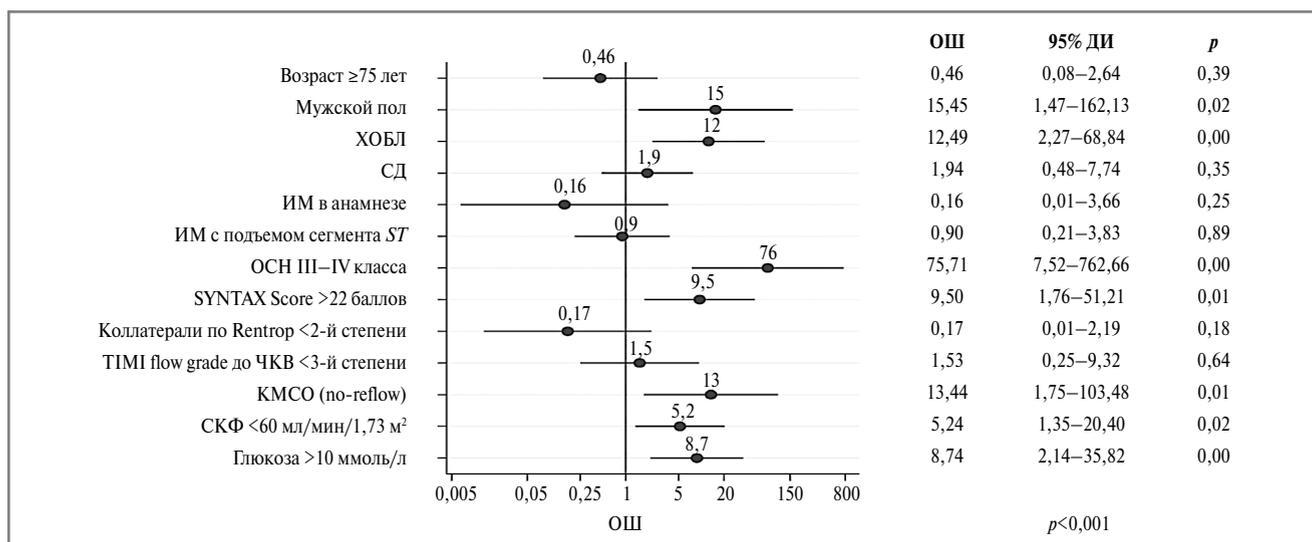


Рис. 4. Результаты логистического регрессионного анализа с использованием «весовых» коэффициентов в отношении исхода «смерть на госпитальном этапе».

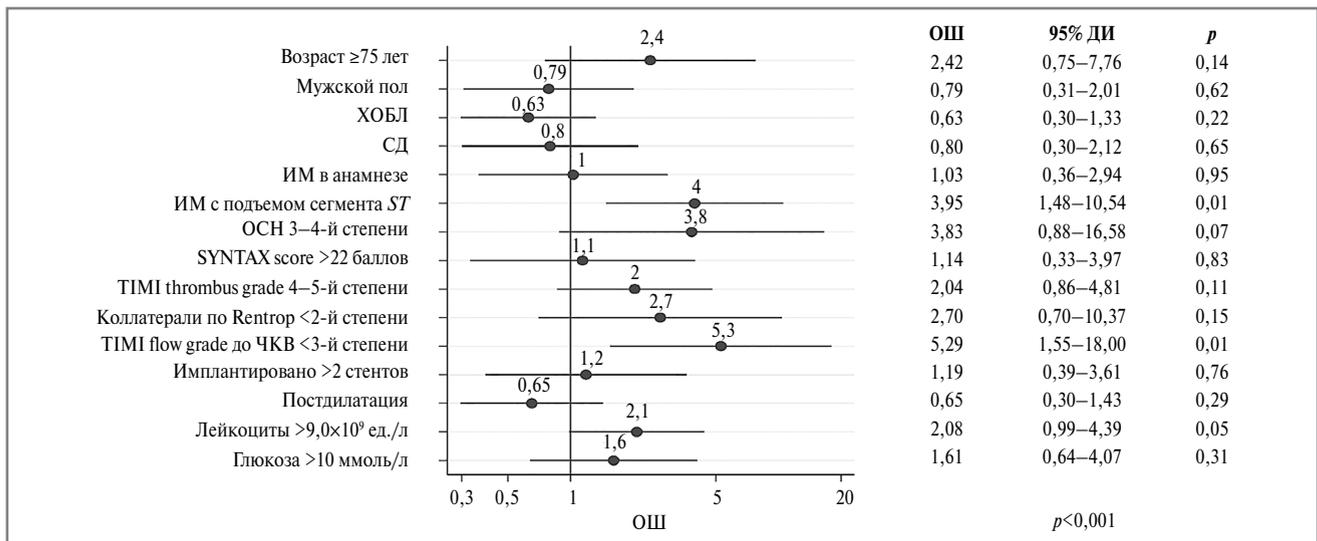
Fig. 4. Results of logistic regression analysis using "weight" coefficients in relation to the outcome "hospital mortality".

на прогноз ОКС может реализовываться как через общий патогенез, так и вследствие внешних причин [10]. В данной работе связь с ишемической болезнью сердца прослеживается четко. Для пациентов с ХОБЛ характерны мужской пол, коронарный анамнез, общие факторы риска (курение, возраст), тяжелое течение ОКС [3, 10]. При этом некоторые закономерности, отмеченные в литературе, подтверждения не нашли. Например, наличие ХОБЛ не ассоциировано с более поздней госпитализацией, что, согласно данным авторов, обусловлено стертой клинической картиной ОКС на фоне ХОБЛ [6, 9].

Несколько неожиданным выглядит отсутствие описанной некоторыми авторами связи ХОБЛ с КМСО [7]. На первый взгляд, подобная ассоциация имеет патогенетическое обоснование, т.к. общими компонентами данных

состояний являются эндотелиальная дисфункция, воспаление и тромбоз [3, 11, 13]. По всей видимости, отсутствие влияния на риск развития КМСО можно объяснить крайней гетерогенностью патогенеза данного осложнения. К развитию феномена no-reflow могут приводить различные механизмы, комбинация которых у каждого пациента отличается [8]. Отметим, что в рамках данной работы также не прослежено четкой связи с основными предикторами КМСО (время поступления, уровень глюкозы, тромбоз ИОА, выраженность коллатералей, тяжесть острой сердечной недостаточности – ОСН).

Следует подчеркнуть, что значения ОШ, полученные в ходе логистического регрессионного анализа с использованием «весовых» коэффициентов (см. рис. 4, 5), не следует оценивать с клинических позиций. Данный способ матема-



**Рис. 5.** Результаты логистического регрессионного анализа с использованием «весовых» коэффициентов в отношении исхода «КМСО».

**Fig. 5.** Results of logistic regression analysis using "weight" coefficients in relation to the outcome "Coronary microvascular obstruction".

тического анализа использовали для того, чтобы сбалансировать группы сравнения по всем различающимся параметрам с целью подтверждения или опровержения роли исследуемого фактора как предиктора неблагоприятного исхода. Побочным следствием подобной балансировки становится снижение значимости в рамках анализа других известных предикторов негативного прогноза.

Отметим, что факт наличия ХОБЛ не учитывается в таких стандартных прогностических моделях ОКС, как GRACE и TIMI [1]. При этом исследование свидетельствует, что ХОБЛ является недооцененным фактором риска и существенно влияет на прогноз ОКС, даже несмотря на проведенное ЧКВ. Таким образом, обсуждаемый вопросник не только является инструментом выявления ХОБЛ, но и может быть полезен для прогнозирования исходов ОКС. Полученные данные могут быть использованы для последующего отбора пациентов на спирометрию с перспективой коррекции базисной терапии.

#### Ограничения и обобщаемость (внешняя валидность)

Проведенное исследование и интерпретация его результатов имеют ряд ограничений. Полученная частота регистрации ХОБЛ (31%) согласуется с данными других авторов, использовавших обсуждаемый вопросник [2]. Однако отсутствие верификации ХОБЛ с помощью спирометрии является причиной определенной гипердиагностики (при оценке функции внешнего дыхания доля ХОБЛ у пациентов с ОКС не превышает 20%) [2]. Кроме того, в исследовании не анализировали тяжесть ХОБЛ и проводимую терапию, хотя известно, что выраженность болезни, характер ее течения и частота обострений влияют на прогноз [6].

На результаты исследования могло повлиять искажение данных, допущенное на различных этапах сбора и оценки информации. Итог устного опроса мог зависеть от тяжести состояния пациента. Исключение пациентов в силу тяжести состояния, неэффективности ЧКВ или отказа могло исказить репрезентативность выборки, однако подобных больных было немного (см. рис. 1). Некоторые потенциальные конфаундеры (например, предшествующая

медикаментозная терапия) могли быть не учтены. В исследование включали только пациентов после успешного ЧКВ, следовательно, необходимо осторожно экстраполировать полученные результаты на всех больных, поступающих с диагнозом ОКС.

Несмотря на указанные ограничения, выборка включенных в исследование пациентов представляется вполне репрезентативной больным с ОКС из реальной клинической практики.

#### Заключение

Каждый третий больной, подвергнутый ЧКВ по поводу ОКС, имеет сопутствующую ХОБЛ. Наличие ХОБЛ сопровождается увеличением риска смерти в стационаре, но не влияет на частоту развития КМСО при выполнении ЧКВ. Вопросник «Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians, 2005» может использоваться не только как инструмент выявления ХОБЛ, но и для оценки госпитального прогноза у пациентов с ОКС.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках программы «Приоритет 2030».

**Funding source.** The work was carried out within the framework of the Priority 2030 program.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ, протокол №17 от 11.10.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny

Novgorod, Russia, Protocol 17 of 11.10.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

#### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИОА – инфаркт-ответственная артерия

КМСО – коронарная микрососудистая обструкция

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – относительный риск

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393
- Moore T, Stenfors N. The Prevalence of COPD in Individuals with Acute Coronary Syndrome: A Spirometry-Based Screening Study. *COPD*. 2015;12(4):453-61. DOI:10.3109/15412555.2014.974742
- Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Thorax*. 2018;12:1753465817750524. DOI:10.1177/1753465817750524
- Januszek R, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease affects the angiographic presentation and outcomes of patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary interventions. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(1):24-34. DOI:10.20452/pamw.4145
- Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Исходы чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):31-5 [Polikutina OM, Slepynina YuS, Bazdyrev ED, Barbarash OL. Outcomes of percutaneous coronary intervention in ST elevation myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(11):31-5 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-11-31-35
- Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д. Предикторы повторной реваскуляризации миокарда в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *КардиоСоматика*. 2019;10(4):6-11 [Zafiraki VK, Skaletsky KV, Kosmacheva ED. Predictors of repeat myocardial revascularization for the long-term after percutaneous coronary interventions in patients with combination of coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *CardioSomatics*. 2019;10(4):6-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/22217185.2019.4.190664
- Januszek R, Dziewierz A, Siudak Z, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and periprocedural complications in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204257. DOI:10.1371/journal.pone.0204257
- Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е., и др. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(1):18-27 [Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, et al. Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2020;24(1):18-27 (in Russian)]. DOI:10.21688/1681-3472-2020-1-18-27
- Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Периоперационные осложнения и отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств при стабильной стенокардии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(6):54-8 [Zafiraki VK, Kosmacheva ED. Perioperative complications and remote results of percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and chronic obstructive pulmonary disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(6):54-8 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-6-54-58
- Goedemans L, Bax JJ, Delgado V. COPD and acute myocardial infarction. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156). DOI:10.1183/16000617.0139-2019
- Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration*. 2006;73(3):296-305. DOI:10.1159/000090141
- Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. *Int J Angiol*. 2021;30(1):15-21. DOI:10.1055/s-0041-1725979
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575
- Benedetto U, Head SJ, Angelini GD, Blackstone EH. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(6):1112-7. DOI:10.1093/ejcts/ezy167

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.08.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода

Д.Д. Позднякова<sup>✉1</sup>, Т.А. Бахарева<sup>1</sup>, И.А. Баранова<sup>1</sup>, В.Д. Селемир<sup>2</sup>, А.Г. Чучалин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГУП «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», Саров, Россия

## Аннотация

Постковидный синдром (ПС) относится к числу социально значимых проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения, 10–20% переболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19) страдают ПС. Учитывая патобиологические механизмы COVID-19, перспективно использование медицинских газов – ингаляционных оксида азота (iNO) и молекулярного водорода (iH<sub>2</sub>).

**Цель.** Оценить безопасность и эффективность комбинированного применения iNO и iH<sub>2</sub> (iNO/iH<sub>2</sub>) у пациентов с бронхолегочными проявлениями ПС.

**Материалы и методы.** В проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах включены 34 пациента с ПС в возрасте 60,0±11,7 года, из них 11 – мужчины, 23 – женщины, которые разделены на 2 группы: основная группа (n=17) получала iNO/iH<sub>2</sub> в течение 90 мин 1 раз в сутки 10 дней (концентрация NO 60 ppm, H<sub>2</sub><4% в газовой смеси), контрольная группа (n=17) ингаляций не принимала. Исследование проведено спустя 641,8±230,5 дня после подтверждения COVID-19. По исходным параметрам группы не различались. Оценивали клинические симптомы (по дневнику самонаблюдения и опросникам mMRC, «Язык одышки»), баллы по шкале усталости FAS, Госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, опроснику качества жизни SF-36, показатели теста 6-минутной ходьбы, параметры окислительного стресса в сыворотке, микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве глаза. Подбор индивидуальной дозы iNO проводили в ходе 15-минутного теста (положительная динамика микроциркуляции свидетельствовала о правильно выбранной дозе).

**Результаты.** В сравнении с группой контроля в основной группе определено снижение тяжести симптомов, в частности одышки, кашля, утомляемости, сердцебиения (p<0,005), увеличение баллов по опроснику SF-36 (p=0,006) и снижение по FAS (p=0,001), а также тревожного компонента по HADS (p=0,02) после лечения. Отмечено увеличение пройденной дистанции (p=0,01) и показателей пульсоксиметрии (p=0,04) в 6-минутной ходьбе, объемной скорости кровотока в венах (p<0,001), снижение показателей окислительного повреждения (p<0,001) и антиоксидантной активности (p=0,03) в сыворотке.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую эффективность iNO/iH<sub>2</sub>, что выражается в клинических показателях, параметрах окислительного стресса и микроциркуляции у пациентов с ПС.

**Ключевые слова:** оксид азота, водород, постковидный синдром, COVID-19, реабилитация, окислительный стресс, микроциркуляция

**Для цитирования:** Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. Терапевтический архив. 2024;96(3):260–265.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202639

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) официально завершена, однако циркуляция вируса продолжается, появляются новые варианты SARS-CoV-2 с высокой контагиозностью. Среди переболевших SARS-CoV-2 10–20% людей страдают постковидным синдромом (ПС) с разнообразными стойкими проявлениями, значительно влияющими на качество жизни [1, 2]. Механизмы развития ПС недостаточно изучены, т.к. он может наблюдаться у пациентов любого возраста, перенесших COVID-19 раз-

личной степени тяжести [3, 4]. ПС может быть связан с прямой токсичностью вируса, приводящей к длительному повреждению тканей, дезадаптации пути ангиотензинпревращающего фермента 2, а также с нарушением окислительно-восстановительных процессов организма и развитием эндотелиальной, митохондриальной, метаболической и иммунной дисфункций [3, 5–7].

До настоящего времени не разработаны эффективные методы реабилитации пациентов с ПС. Определенный интерес представляет применение медицинских газов (МГ).

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Позднякова Дарья Дмитриевна – ассистент, аспирант каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: daryapozdn@yandex.ru

Бахарева Татьяна Александровна – ординатор каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Селемир Виктор Дмитриевич – д-р физ.-мат. наук, чл.-кор. РАН, зам. науч. рук. по электрофизическому направлению ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества

✉Darya D. Pozdnyakova. E-mail: daryapozdn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7410-4297

Tatiana A. Bakhareva. ORCID: 0000-0002-0206-6420

Irina A. Baranova. ORCID: 0000-0002-2469-7346

Victor D. Selemir. ORCID: 0000-0001-7331-2679

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-6808-5528

## Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen

Darya D. Pozdnyakova<sup>✉1</sup>, Tatiana A. Bakhareva<sup>1</sup>, Irina A. Baranova<sup>1</sup>, Victor D. Selemir<sup>2</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics, Sarov, Russia

### Abstract

Post-COVID-19 syndrome (PS) is one of the medical and social problem. According to WHO, 10–20% of COVID-19 patients suffer from PS. The use of medical gases – inhaled nitric oxide (iNO) and molecular hydrogen (iH<sub>2</sub>) – may influence on the mechanisms of development PC.

**Aim.** To evaluate the safety and efficacy of the combined inhalation of NO and H<sub>2</sub> (iNO/iH<sub>2</sub>) in patients with respiratory manifestations of PS.

**Materials and methods.** 34 patients with PS (11 men/23 women, 60.0±11.7 years) were included in the prospective open-label controlled study in parallel groups: the main group (n=17) received iNO/iH<sub>2</sub> for 90 minutes once a day for 10 days (concentration of NO 60 ppm, H<sub>2</sub><4% in the gas mixture), the control group (n=17) didn't receive inhalations. The period from the confirmation of COVID-19 to the start of the study was 641.8±230.5 days. The groups did not differ in the baseline parameters. The clinical symptoms (from the self-observation diary and mMRC questionnaires, "dyspnea language"), FAS, HADS, SF-36 scores, 6-minute walk test, the blood serum parameters of oxidative stress, the dynamics of the microcirculation in the eye bulbar conjunctiva were evaluated. The individual dose of iNO has chosen during a 15-minute test (the positive dynamics of the microcirculation have indicated that the dose was selected correctly).

**Results.** The decrease the symptoms severity, such as dyspnea, cough, fatigue and palpitations (p<0.005), the increase in SF-36 questionnaire scores (p=0.006) and a reducing of FAS score (p=0.001), as well as the anxiety component of HADS (p=0.02) were revealed at the end of treatment in the main group compared to the control group. We observed an improvement in distance walked (p=0.01) and the values SpO<sub>2</sub> (p=0.04) in 6-minute walk test, the increase in the volumetric blood flow velocity in venules (p<0.001), and the date in oxidative damage (p<0.001) and antioxidant activity (p=0.03) parameters in the blood serum.

**Conclusion.** The results of the study demonstrate clinical efficacy iNO/iH<sub>2</sub> on clinical indicators, parameters of oxidative stress and microcirculation in patients with PS.

**Keywords:** nitric oxide, hydrogen, post-acute-COVID-19 syndrome, COVID-19, rehabilitation, oxidative stress, microcirculation

**For citation:** Pozdnyakova DD, Bakhareva TA, Baranova IA, Selemir VD, Chuchalin AG. Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):260–265.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202639

Мы предполагаем, что на 2 основных механизма ПС – окислительный стресс (ОС) и эндотелиальную дисфункцию – могут повлиять iNO и iH<sub>2</sub>.

Группой российских физиков ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ создан не имеющий аналогов прибор, позволяющий генерировать iNO из неравновесной плазмы электрическим разрядом, при этом примесь NO<sub>2</sub> минимальна. Недавно появилась модификация данного аппарата с добавлением в дыхательный контур iH<sub>2</sub>.

Исследование проведено в рамках договора (№НИР 006-23) ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» и ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ. На проведение НИР получено разрешение локального этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №226 от 20.02.2023).

**Цель исследования** – оценить безопасность и эффективность применения iNO/iH<sub>2</sub> у пациентов с бронхолегочными проявлениями (БЛП) ПС.

Задачи исследования:

- 1) изучить клиническую эффективность курсового лечения iNO/iH<sub>2</sub> у пациентов с БЛП ПС;
- 2) исследовать влияние лечения iH<sub>2</sub>/iNO на параметры микроциркуляции и ОС;
- 3) оценить безопасность применения iH<sub>2</sub>/iNO.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах.

**Участники исследования.** Критерии включения: пациенты с БЛП ПС (согласно определению Всемирной организации здравоохранения); пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие (ДИС) на участие в исследовании; возраст от 18 лет и более; пациенты, способные выполнять требования протокола; для женщин, способных к деторождению, – отрицательный тест на бере-

менность. Критерии невключения: пациенты с клинически значимой острой и хронической патологией; беременность и кормление грудью. Критерии исключения пациента из исследования: отзыв пациентом ДИС; пациент был включен с нарушением критериев включения/невключения протокола; любое состояние пациента, требующее вывода его из исследования.

Скринированы 80 человек. В исследование включены 34 пациента, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения.

Пациентов распределили на 2 группы: основная группа (n=17) получала ингаляции iNO/iH<sub>2</sub> в течение 90 мин 1 раз в день через носовые канюли (средняя концентрация iNO составила 60 ppm, iH<sub>2</sub><4%); в контрольной группе (n=17) ингаляции не проводили, при необходимости назначали симптоматическую терапию (рис. 1). Длительность курса – 10 дней. Использовали экспериментальный образец модификации аппарата «Тианокс» с применением iH<sub>2</sub>. Через 7 дней после окончания лечения звонили пациентам с целью оценки динамики их самочувствия за прошедшие 7 дней и контроля нежелательных явлений (НЯ).

### Материалы и методы

**Клиническое обследование.** После подписания ДИС пациентам проводили полное физикальное обследование с оценкой антропометрических данных (измерение роста и массы тела). Ежедневно на протяжении всего исследования контролировали основные показатели: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) и пульс с помощью пульсоксиметра, температуру тела. Во время ингаляций состояние пациента контролировали с помощью профессиональных кардиочасов (Health Watch Pro №5).

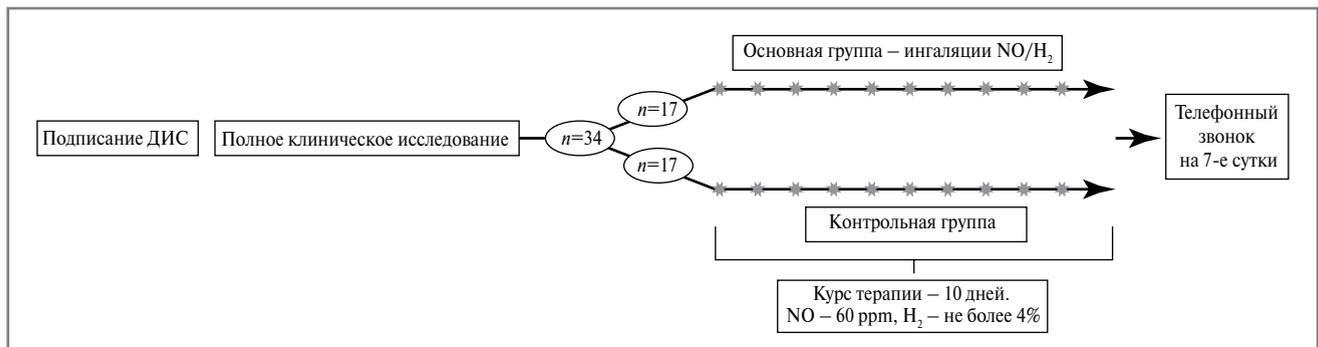


Рис. 1. Схема протокола исследования.

Fig. 1. Schematic of the research protocol.

**Заполнение шкал и опросников.** В день скрининга и в заключительный день основной фазы исследования пациентам предложено заполнение таких опросников и шкал, как: mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale), «Язык одышки» (P. Simon и соавт., валидированный перевод на русский язык под редакцией А.Г. Чучалина), шкала усталости FAS (Fatigue assessment scale), опросник качества жизни SF-36 (SF-36 Health Status Survey), Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

**Дневник самонаблюдения.** В день скрининга пациенту выдан дневник самонаблюдения, в котором учитывали основные проявления ПС (одышку, кашель, утомляемость, сердцебиение, нарушение сна, обоняния, вкусовых ощущений, головную боль) по 10-балльной шкале – от 0 (отсутствии) до 10 (наиболее тяжелая). Дневник пациенты заполняли ежедневно на протяжении всего исследования.

**Тест 6-минутной ходьбы (6-МТ)** проводили с помощью прибора Medical International Research, Италия.

**Исследование микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве глаза** осуществляли на компьютерном капилляроскопе «ОКО» (патент №132699, автор прибора – Т.С. Хейло) не только для диагностики нарушений и динамического контроля, но и для подбора индивидуальной дозы iNO. Показатели микроциркуляции оценивали исходно и через 15 мин после ингаляции iNO, при отсутствии положительной динамики скорости кровотока концентрация газа могла быть увеличена. Однако все пациенты ответили на дозу 60 ppm.

**Оценку параметров ОС** проводили с помощью анализатора FORM Plus, Callegari, Италия. В образцах венозной крови определяли суррогатные показатели окислительного повреждения (тест FORT, референсные значения до 310 единиц FORT), а также общей антиоксидантной способности (тест FORD, референсные значения 1,07–1,53 ммоль/л в эквивалентах тролокса) [регистрационное удостоверение на тесты №ФСН 2010/07513].

**Оценка безопасности.** Критериями оценки безопасности стали частота возникновения НЯ и их тяжесть. Взаимосвязь НЯ с ингаляцией оценивали по следующим категориям: «высоковероятная/определенная», «вероятная», «возможная», «маловероятная», «несвязанная», «неизвестная».

### Статистические аспекты исследований

В зависимости от характера распределения данных в качестве описательных характеристик использованы средние и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ) либо медиана и 25, 75-й квартили (Q1; Q3). Сравнение групп между собой по качественным показателям проводили с помощью

критерия Хи-квадрат, по количественным данным – путем применения  $t$ -критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни. Для анализа динамики показателей внутри групп использовали  $t$ -критерий для парных выборок или критерий знаковых рангов Уилкоксона. Применяли пакет IBM SPSS Statistics версии 23.

### Результаты

**Общая характеристика больных.** В исследование включены 34 пациента в возрасте  $60,0 \pm 11,7$  года, из них 11 – мужчины, 23 – женщины. Большинство (61,8%) пациентов в 2021 г. перенесли COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование проведено в среднем спустя  $641,8 \pm 230,5$  дня (более 22 мес) после получения положительного ПЦР-теста. Тяжесть заболевания варьировала от легкой (8,8%) до среднетяжелой (50,0%) и тяжелой (41,2%). Выявлена корреляция ( $p < 0,05$ ) слабой силы между тяжестью перенесенного COVID-19 и некоторыми клиническими данными: выраженностью одышки ( $r = 0,35$ ), утомляемости ( $r = 0,39$ ), тревоги ( $r = 0,35$ ), головокружения ( $r = 0,36$ ), нарушениями сна ( $r = 0,35$ ). В соответствии с опросником «Язык одышки» наиболее частыми характеристиками являлись: «Я чувствую, что мне не хватает воздуха», «Мое дыхание поверхностное», «Я не могу сделать глубокого вдоха», «Я чувствую, как нуждаюсь в еще большем дыхании».

Пациенты основной и контрольной групп не различались по возрасту, полу, показателям тяжести перенесенного COVID-19 и проводимой терапии в острый период заболевания. Характеристика групп приведена в **табл. 1**.

**Динамика клинических показателей в группах исследования.** В основной группе по окончании курса ингаляций отмечено значимое снижение баллов тяжести основных проявлений ПС: одышки (-3,0 [-3,5; -2,0];  $p = 0,001$ ), кашля (-2,0 [-3,0; -1,0];  $p = 0,001$ ), утомляемости (-2,0 [-3,5; -0,5];  $p = 0,001$ ), сердцебиения (0,0 [-2,5; 0,0];  $p = 0,01$ ). Определена положительная динамика по опроснику SF-36 ( $p < 0,005$ ): на 1,6 (0,1; 3,0) баллов увеличился физический компонент здоровья, на 1,6 (0,0; 3,0) – психологический компонент. Уменьшилась выраженность утомляемости по шкале FAS (-2,0 [-3,0; 0,0]), проявлений тревоги (-1,0 [-2,0; 0,0]) и депрессии (0,0 [-2,0; 0,0]) по шкале HADS ( $p < 0,05$ ). В тесте 6-МТ произошло увеличение пройденной дистанции на  $46,7 \pm 43,5$  м ( $p = 0,002$ ). В контрольной группе выявлено снижение выраженности сердцебиения ( $p < 0,05$ ) по дневнику самоконтроля, остальные оцениваемые параметры не изменились. Определены значимые различия между группами в динамике показателей ( $p < 0,05$ ), за исключением баллов по шкале HADS при оценке депрессии.

**Динамика лабораторных данных.** Показатели окислительного повреждения и антиоксидантной активности значимо не коррелировали с тяжестью перенесенного COVID-19. У 12 пациентов FORT превышал верхнюю границу определения прибором (600 ЕД FORT), поэтому условно принят данный максимальный показатель. В основной группе наблюдалось снижение FORT с 595,0 (566,3; 600,0) до 391,5 (355,8; 590,5) ЕД ( $p=0,001$ ), а FORD – с 1,7 (1,5; 1,8) до 1,5 (1,3; 1,5) ммоль/л эквивалентов тролокса ( $p=0,04$ ). В контрольной группе приведенные показатели значимо не изменились. Различия динамики данных показателей между группами являлись достоверными (для FORT  $p<0,001$ , для FORD  $p=0,03$ ).

**Исследование микроциркуляции.** Отсутствовала корреляция между тяжестью перенесенного COVID-19 и показателями микроциркуляции. Динамика параметров в основной и контрольной группах представлена в **табл. 2**. По сравнению с исходными данными в группе iNO/iH<sub>2</sub> увеличился диаметр венул ( $p=0,009$ ), объемная скорость кровотока в венах ( $p<0,001$ ), тогда как в контрольной группе данные показатели не изменились ( $p>0,05$ ).

**Телефонный звонок.** Пациенты обеих групп не отметили динамики самочувствия и НЯ за прошедшие 7 дней.

**НЯ.** В основной группе зафиксированы следующие НЯ: головокружение ( $n=2$ ), головная боль ( $n=1$ ), сухой кашель ( $n=2$ ), которые были непродолжительными, имели легкую тяжесть. Связь для головокружения и головной боли с ингаляцией – маловероятная, для сухого кашля – возможная. В контрольной группе НЯ не зафиксировано.

## Обсуждение

Интерес к использованию МГ для лечения различных заболеваний непрерывно растет. Однако число работ по использованию NO и H<sub>2</sub> для реабилитации пациентов с ПС ограничено. Литературный поиск не выявил клинических исследований по сочетанному применению приведенных газов.

Тем не менее выбор такого метода реабилитации пациентов с ПС был неслучайным. Опыт нашей клиники в применении iNO насчитывает около 25 лет, а iH<sub>2</sub> – 2 года. Возможность комбинирования указанных МГ в дыхательной смеси обсуждали с виднейшими экспертами в данной области. В исследовании использована уникальная портативная установка ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ, позволяющая синтезировать МГ на месте проведения лечения.

Использование NO и H<sub>2</sub> при ПС патогенетически обосновано. Некоторые авторы описывают COVID-19 как болезнь окисления/восстановления. А. Cumpstey и соавт. (2021 г.) предложили модель «окислительного шторма»: острый и хронический ОС приводит к ступенчатой потере окислительно-восстановительного баланса на уровне органов и всего организма. Увеличенная продукция активных форм кислорода (АФК) нарушает ферментативную продукцию эндогенного NO [7]. Снижение биодоступности NO приводит к эндотелиальной дисфункции, которая является отличительной чертой COVID-19 [8]. Нарушение продукции NO подтверждено у пациентов не только в острый период COVID-19, но и с ПС [9].

Использование традиционной антиоксидантной терапии имеет ограничения, т.к. она нейтрализует не только вредное, но и защитное действие АФК: как сильных окисляющих АФК, например ОН, которые повреждают ткани, так и полезных – супероксида и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, усиливающих эндогенные пути передачи защитного сигнала [10]. Будучи слабым восстановителем, iH<sub>2</sub> избегает данного парадокса, реагируя с

**Таблица 1.** Клиническая характеристика исследуемых групп

**Table 1.** Clinical characteristics of the studied groups

Показатель	Группа iNO/iH <sub>2</sub> (n=17)	Контрольная группа (n=17)	Различия между группами p
Пол (м/ж), абс.	7/10	4/13	0,271
Возраст, лет	61,5±10,5	58,4±13,0	0,45
Год болезни, %			
2020	11,8	11,8	
2021	70,6	52,9	
2022	17,6	35,3	0,49
Время от положительного ПЦР до начала исследования, дни	573,6±227,8	710,0±218,6	0,08
<i>Степень тяжести острого COVID-19, %</i>			
Легкая	5,9	11,8	
Средней тяжести	47,1	52,9	
Тяжелая	47,1	35,3	0,71
<i>Степень поражения легких при КТ-ОГК, %</i>			
0	0	5,9	
1	17,6	11,8	
2	23,5	41,2	
3	11,8	23,5	
4	47,1	17,6	0,29
<i>Лечение во время острого COVID-19, %</i>			
Системные ГКС	100	82,4	0,07
Биологическая терапия	52,9	52,9	0,73
Респираторная поддержка	70,6	58,8	0,47

*Примечание.* КТ-ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, ГКС – глюкокортикостероиды.

сильными окислителями, например с ОН, но сохраняет реакционную способность других полезных окислителей [10]. Так, iH<sub>2</sub> проходит через биомембраны, достигая ядра клетки, и оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и антиапоптотное действия [11]. H<sub>2</sub> подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1β, 6, фактор некроза опухоли α, молекулы межклеточной адгезии – ICAM-1 (обеспечивающей адгезию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления), а также проапоптотические факторы, такие как каспазы-3, 12, 8 и Вах [12].

По данным рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в нашей клинике, ингаляционная терапия активной формой водорода оказалась безопасным и эффективным методом в реабилитации пациентов с ПС: произошло уменьшение проявлений скрытой гипоксемии и эндотелиальной дисфункции, возросла толерантность к физической нагрузке [13]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании на 50 пациентах с ранней

**Таблица 2. Показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы глаза в начале и конце исследования****Table 2. Microcirculation parameters of the bulbar conjunctiva at the beginning and end of the study**

Группа/показатель	Основная группа	Контрольная группа
Диаметр артериол исходный, мкм	9,0 (7,0; 13,0)	9,0 (6,0; 11,5)
Диаметр артериол финальный, мкм	10,0 (8,0; 11,5)	9,0 (7,5; 10,0)
Диаметр венул исходный, мкм	17,0 (15,0; 19,0)	18,0 (17,0; 19,5)
Диаметр венул финальный, мкм	19,0 (17,5; 21,0)	17,0 (14,5; 19,5)
Объемная скорость кровотока в артериолах исходная, мкм <sup>3</sup> /с	38 789,0 (21 753,0; 60 262,0)	28 169,0 (15 861,0; 61 469,0)
Объемная скорость кровотока в артериолах финальная, мкм <sup>3</sup> /с	40 938,0 (26 895,5; 67 331,5)	31 527,0 (17 181,0; 46 398,5)
Объемная скорость кровотока в венулах исходная, мкм <sup>3</sup> /с	82 068,0 (70 475,6; 15 7086,5)	117 931,0 (80 760,0; 147 789,0)
Объемная скорость кровотока в венулах финальная, мкм <sup>3</sup> /с	192 049,0 (142 820,0; 237 312,0)*	99 672,0 (72 035,0; 190 336,0)

\*Различия между показателями основной и контрольной групп  $p < 0,001$ .

фазой ПС показано, что 14-дневный курс ингаляций  $H_2$  по 60 мин 2 раза в день приводит к увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю первую секунду и пройденной дистанции в 6-МТ по сравнению с контролем [14].

Следует отметить, что iNO считают идеальным МГ, улучшающим легочную гемодинамику и газообмен. Он вызывает селективную вазодилатацию легочных сосудов, снижает давление в легочной артерии и легочный шунт, обладает бронхорасширяющим действием, восстанавливает вентиляционно-перфузионный градиент. Имеются данные о том, что iNO обладает вирулицидным действием, в том числе на семейство коронавирусов, может предотвращать ко- и суперинфекцию, в том числе госпитальными возбудителями, и способен влиять на синдром недостаточности эндотелия сосудов не только легких, но и других органов, приводящий к микротромбозу. К благоприятным системным эффектам лечения iNO относят воздействие на агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов и противовоспалительные эффекты, которые потенциально могут снизить риск внелегочных осложнений [15]. По данным систематического обзора и метаанализа, iNO эффективен при лечении пациентов с гипоксемией в острый период COVID-19 [16].

Опубликованы данные нескольких экспериментальных работ о применении iNO/iH<sub>2</sub>. В исследованиях на животных, подвергшихся ишемии миокарда с последующей реперфузией, сочетанное применение рассматриваемых МГ способствовало уменьшению зоны инфаркта миокарда и предотвращению снижения фракции выброса левого желудочка по сравнению с iNO. Добавление  $H_2$  способствовало элиминации пероксинитрита как побочного продукта NO [17]. В другой экспериментальной работе показано, что iNO/iH<sub>2</sub> уменьшала воспалительный процесс при остром повреждении легких у мышей. В легочных тканях и бронхоальвеолярном лаваже снижалось количество нейтрофилов, провоспалительных цитокинов и хемокинов, наблюдалось ингибирование нуклеарного фактора каппа-би, а также уменьшался апоптоз клеток легких [18].

Следовательно, iH<sub>2</sub> и iNO обладают свойствами, которые потенциально могут повлиять на основные патобиологические механизмы ПС.

Мы обследовали пациентов в среднем спустя 22 мес после COVID-19, однако у них сохранялись жалобы и изменения лабораторно-инструментальных показателей. Некоторые из них (одышка, кашель, утомляемость, тревога) связывали с тяжестью перенесенного заболевания, тогда как для других (выраженность окислительного повреждения и нарушения микроциркуляции) корреляционная связь не определена.

## Заключение

По результатам исследования 10-дневный курс ингаляций iNO/iH<sub>2</sub> привел к значительному уменьшению выраженности клинических проявлений. Возросла толерантность к физической нагрузке, уменьшились показатели окислительного повреждения, улучшились параметры микроциркуляции. Впервые был применен метод капилляроскопии бульбарной конъюнктивы для оценки ответа пациентов на iNO и подбора индивидуальной дозы.

Безусловно, наше исследование имеет определенные недостатки, в частности оно представляет собой открытое исследование с ограниченным числом наблюдений, где длительность ингаляций выбрана эмпирически. Однако дальнейшие работы позволят уточнить оптимальные режимы лечения.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют клиническую эффективность сочетанного применения iNO/iH<sub>2</sub>, что выражается в клинических показателях, параметрах ОС и микроциркуляции у пациентов с ПС.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование проведено в рамках договора (НИР №006-23) ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» и ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ.

**Funding source.** The study was carried out within the framework of the contract (research work No. 006-23) of Pirogov Russian National Research Medical University and Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №226

от 20.02.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 226 dated February 20, 2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

#### Список сокращений

6-МТ – тест 6-минутной ходьбы  
АФК – активная форма кислорода  
БЛП – бронхолегочные проявления  
ДИС – добровольное информированное согласие  
МГ – медицинский газ

НЯ – нежелательное явление  
ОС – окислительный стресс  
ПС – постковидный синдром  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
COVID-19 – коронавирусная инфекция

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-7. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Ссылка активна на 20.10.2023 [Koronavirusnaia infektsiia (COVID-19): postkovidnyi sindrom. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Accessed: 20.10.2023 (in Russian)].
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737-54. DOI:10.1080/23744235.2021.1924397
- Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1593-607. DOI:10.1093/infdis/jiac136
- Malik P, Patel K, Pinto C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL) – A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):253-62. DOI:10.1002/jmv.27309
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
- Cumpstey AF, Clark AD, Santolini J, et al. COVID-19: A Redox Disease-What a Stress Pandemic Can Teach Us About Resilience and What We May Learn from the Reactive Species Interactome About Its Treatment. *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(14):1226-68. DOI:10.1089/ars.2021.0017
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. DOI:10.1038/s41401-022-00998-0
- Mikuteit M, Baskal S, Klawitter S, et al. Amino acids, post-translational modifications, nitric oxide, and oxidative stress in serum and urine of long COVID and ex COVID human subjects. *Amino Acids.* 2023;55(9):1173-88. DOI:10.1007/s00726-023-03305-1
- Sano M, Suzuki M, Homma K, et al. Promising novel therapy with hydrogen gas for emergency and critical care medicine. *Acute Med Surg.* 2018;5(2):113-8. DOI:10.1002/ams2.320
- Matei N, Camara R, Zhang JH. Emerging mechanisms and novel applications of hydrogen gas therapy. *Med Gas Res.* 2018;8(3):98-102. DOI:10.4103/2045-9912.239959
- Ge L, Yang M, Yang NN, et al. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget.* 2017;8(60):102653-73. DOI:10.18632/oncotarget.21130
- Шогенова Л.В., Чюнг Тхи Туэт, Крюкова Н.О., и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(6):2986 [Shogenova LV, Truong Thi Tuet, Kryukova N.O., et al. Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):2986 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2986
- Botek M, Krejčí J, Valenta M, et al. Molecular Hydrogen Positively Affects Physical and Respiratory Function in Acute Post-COVID-19 Patients: A New Perspective in Rehabilitation. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4). DOI:10.3390/ijerph19041992
- Kamenshchikov NO, Berra L, Carroll RW. Therapeutic Effects of Inhaled Nitric Oxide Therapy in COVID-19 Patients. *Biomedicines.* 2022;10(2). DOI:10.3390/biomedicines10020369
- Alqahtani JS, Aldhahir AM, Al Ghamdi SS, et al. Inhaled Nitric Oxide for Clinical Management of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19). DOI:10.3390/ijerph191912803
- Shinbo T, Kokubo K, Sato Y, et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(4):H542-50. DOI:10.1152/ajpheart.00844.2012
- Liu H, Liang X, Wang D, et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock.* 2015;43(5):504-11. DOI:10.1097/SHK.0000000000000316

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Исследование противоопухолевых эффектов гидролизата плаценты человека на культурах клеток PC-3, OAW-42, BT-474

О.А. Громова<sup>✉1</sup>, М.В. Филимонова<sup>2,3</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, Д.Е. Фролова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия

## Аннотация

**Цель.** Исследовать противоопухолевые эффекты пептидов гидролизата плаценты человека (ГПЧ) на трех гормонозависимых линиях клеток человека: аденокарциномы простаты, карциномы молочной железы и рака яичника посредством метаболического анализа культур клеток.

**Материалы и методы.** Проведены оценки эффектов ГПЧ на опухолевые и контрольные линии опухолевых клеток. Этапы исследования: (А) *de novo* секвенирование пептидов методом коллизионно-индуцированной диссоциации масс-спектрометрии; (Б) выявление пептидов с противоопухолевыми свойствами; (В) экспертный анализ полученных списков пептидов.

**Результаты.** Показаны дозозависимые цитотоксические эффекты ГПЧ на трех опухолевых клеточных линиях: PC-3 (аденокарциномы простаты человека), OAW-42 (рака яичника человека), BT-474 (карциномы молочной железы человека) и получены значения констант IC<sub>50</sub> (1,3–2,8 мг/мл). Представлены результаты анализа пептидной фракции ГПЧ, указывающие на более чем 70 пептидов с противоопухолевыми свойствами в составе данного ГПЧ (ингибиторы киназ: митоген-активируемых протеинкиназ, киназы ингибитора нуклеарного фактора каппа-би, АКТ серин/треонинкиназы 1, Z-протеинкиназы C, киназы 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1, и циклинзависимой киназы 1).

**Заключение.** Результаты исследования позволяют утверждать не только онкобезопасность применения ГПЧ при терапии, но и слабые противоопухолевые эффекты данного ГПЧ, проявляющиеся при высоких концентрациях.

**Ключевые слова:** молекулярная фармакология, плацентарная терапия, постгеномная медицина, биоинформатика, онкобезопасность препаратов

**Для цитирования:** Громова О.А., Филимонова М.В., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е. Исследование противоопухолевых эффектов гидролизата плаценты человека на культурах клеток PC-3, OAW-42, BT-474. Терапевтический архив. 2024;96(3):266–272.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202624

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Study of antitumor effects of human placenta hydrolysate on PC-3, OAW-42, BT-474 cell cultures

Olga A. Gromova<sup>✉1</sup>, Marina V. Filimonova<sup>2,3</sup>, Ivan Yu. Torshin<sup>1</sup>, Daria E. Frolova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>4</sup>Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

## Abstract

**Aim.** To investigate the antitumor effects of human placenta hydrolysate (HPH) peptides on three hormone-dependent human cell lines: prostate adenocarcinoma, breast carcinoma, and ovarian cancer by metabolic analysis of cell cultures.

**Materials and methods.** The effect of HPH on tumor and control tumor cell lines was evaluated. Study stages: (A) *de novo* peptide sequencing by collision-induced dissociation mass spectrometry; (B) detection of peptides with anti-tumor properties; (C) expert analysis of the obtained lists of peptides.

**Results.** Dose-dependent cytotoxic effects of HPH on three tumor cell lines are shown: PC-3 (human prostate adenocarcinomas), OAW-42 (human ovarian cancer), BT-474 (human breast carcinomas), and IC<sub>50</sub> constants (1.3–2.8 mg/ml) were obtained. The analysis of the HPH peptide fraction showed more than 70 peptides with antitumor properties in the composition of this HPH, including kinase inhibitors: mitogen-activated protein kinases, kappa-bi nuclear factor inhibitor kinase, AKT serine/threonine kinase 1, protein kinase C zeta, interleukin-1 receptor-associated kinase 4 and cyclin-dependent kinase 1.

**Conclusion.** The results of the study indicate not only the oncological safety of the HPH used in therapy but also the mild antitumor effects of this HPH at high concentrations.

**Keywords:** molecular pharmacology, placental therapy, postgenomic medicine, bioinformatics, oncological safety of drugs

**For citation:** Gromova OA, Filimonova MV, Torshin IYu, Frolova DE. Study of antitumor effects of human placenta hydrolysate on PC-3, OAW-42, BT-474 cell cultures. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):266–272. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202624

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

<sup>✉</sup>Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Филимонова Марина Владимировна – д-р мед. наук, д-р биол. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. лаб. радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Marina V. Filimonova. ORCID: 0000-0002-9690-4746

## Введение

Работы В.П. Филатова положили начало изучению и клиническому применению гидролизатов плаценты человека (ГПЧ). Исследования пептидного состава ГПЧ, экспериментальные и клинические исследования стандартизированных ГПЧ указывают на комплекс молекулярных механизмов воздействия ГПЧ при заболеваниях печени, атопическом дерматите, вирусных инфекциях (герпес-вирусе, COVID-19, вирусном гепатите), болезнях перегрузки железом и синдроме хронической усталости [1].

Исследования состава и фармакологических свойств ГПЧ, равно как и других гидролизатов природного происхождения, – важное направление поиска перспективных молекул-кандидатов в современной фармакологии. При исследовании природных гидролизатов особое внимание – безопасности их применения у пациентов с опухолевыми заболеваниями.

Имеющаяся информация о пептидном составе ГПЧ указывает на возможность использования стандартизированных ГПЧ при проведении химиотерапии. Дело в том, что подавляющее большинство химиотерапевтических средств проявляют высокую гепато- и нефротоксичность. В то же время в составе стандартизированного ГПЧ найдено 27 пептидов с гепатопротекторными свойствами, которые (1) поддерживают инозитолфосфатзависимые сигнальные пути гепатоцитов, (2) активируют таргетные белки RARA, AMPK и (3) ингибируют таргетные белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4, проявляя противовоспалительные, антифибротические, вазодилаторные, антиатеросклеротические и антидиабетические свойства [2].

В составе ГПЧ также найдены 48 нефропротекторных пептидов, биологически активных фрагментов нефропротекторных аденомедуллинов, пептидов-ингибиторов ряда киназ (FYN, SHN, WNK1/4, SGK1, IRAK4, ROCK1/2 и фиброгенных рецепторов PDGFR, TGFβ1/1), способствующих нефропротекции через снижение воспаления, антистрессорные эффекты и предотвращение фибротических изменений ткани почек [3].

Выводы, сделанные по результатам исследований пептидного состава ГПЧ, подтверждаются в эксперименте. В частности, ГПЧ снижает гепатотоксичность метотрексата – антифолатного препарата, используемого в химиотерапии. Самцам крыс перорально вводили метотрексат (5 мг/кг/сут, 2 нед). В группе опыта животные также получали подкожные инъекции ГПЧ (10 мг/кг/сут). Вызванное метотрексатом повышение уровней аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и общего холестерина компенсировалось применением ГПЧ. Стандартизированный ГПЧ также достоверно снижал окислительный стресс и воспаление [фактор некроза опухоли α, интерлейкин (ИЛ)-6 на фоне повышения уровней глутатиона, антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы]. Гистопатологический анализ также указал на сохранение архитектоники паренхимы печени при использовании ГПЧ [4].

Аналогичные результаты показало и исследование нефропротекторных свойств ГПЧ при использовании метотрексата. Инъекции ГПЧ нормализовали уровни мочевины, креатинина, Na<sup>+</sup> и способствовали сохранению цитоархитектоники ткани почек [5].

Вопросы онкобезопасности включают необходимость исследования прямых про- или противоопухолевых эффектов препаратов [6]. Целью настоящего исследования являлась оценка противоопухолевых свойств стандартизированного ГПЧ Лаеннек посредством метаболического анализа культур клеток и анализа пептидного состава ГПЧ.

## Материалы и методы

Данное исследование включило 2 компоненты: (1) оценку эффектов ГПЧ на опухолевых и контрольных клеточных линиях и (2) установление в составе ГПЧ пептидов с возможным противоопухолевым действием.

### Препарат и дозировка

В качестве стандартизированного ГПЧ использован препарат Лаеннек (Japan Bio Products Co., Ltd., Япония). Рекомендуемые дозы для человека при внутримышечном введении составляют от 2 мл (112 мг сухого веса ГПЧ) до 6 мл (336 мг ГПЧ). Следовательно, терапевтические концентрации для человека (массой тела 70 кг) составляют от 1,6 мг/кг (0,0016 мг/мл) до 4,8 мг/кг (0,0048 мг/мл). При внутривенном введении используется до 10 мл (560 мг ГПЧ), так что терапевтическая концентрация составляет до 8 мг/кг (0,008 мг/мл).

### Оценка эффектов ГПЧ на линиях клеток

Объектами исследования являлись 3 опухолевые клеточные линии: РС-3 (аденокарциномы простаты человека), ОАВ-42 (рака яичника человека), ВТ-474 (карциномы молочной железы человека) и иммортализованные фибробласты человека линии Фб-hTERT (контроль).

Клеточные линии рака яичников ОАВ-42 и аденокарциномы простаты РС-3 культивировали в питательной среде Игла, модифицированной по Дульбекко, карциномы молочной железы ВТ-474 – в питательной среде RPMI (Roswell Park Memorial Institute), CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37°C. Пересев всех клеточных линий производили каждые 3–4 сут.

Открепление клеток от субстрата из культурального флакона и инкубирование проводили по стандарту в течение 1 мин при комнатной температуре, добавляли 630–660 мкл 0,25% раствора трипсина и инкубировали при температуре 37°C в течение 3 мин (в случае клеточных линий ОАВ-42 и Фб-hTERT). Клеточную линию РС-3 с раствором Версена и трипсином инкубировали при температуре 37°C 30 мин. В случае клеточной линии ВТ-474 добавляли только раствор Версена и инкубировали 40 мин при температуре 37°C. Убедившись, что клетки готовы открепиться, переносили их из монослоя в суспензию в полной питательной среде, осуществляли подсчет клеток с использованием камеры Горяева.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Торшин Иван Юрьевич** – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН

**Ivan Yu. Torshin.** ORCID: 0000-0002-2659-7998

**Фролова Дарья Евгеньевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН, ассистент каф. онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ИГМУ

**Daria E. Frolova.** ORCID: 0000-0002-1912-4607

**Таблица 1. Исследованные концентрации (мг/мл) препарата Лаеннек: дизайн 96-луночного микротитрационного планшета****Table 1. Laennec tested concentrations (mg/mL): 96-well microtiter plate design**

Концентрация	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Бланк	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375	0,04375
C	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875	0,0875
D	0,175	0,175	0,175	0,175	0,175	0,175	0,175	0,175	0,175	0,175	0,175	0,175
E	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
F	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
G	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
H	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8

Для проведения микротитрационных тестов в лунки 96-луночных планшетов вносили 5000 клеток в 100 мкл культуральной среды, лунка A1 использовалась в качестве бланка, в нее помещали 100 мкл культуральной среды без содержания клеток (табл. 1). Затем клетки культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в стандартных условиях в течение 24 ч для адгезии клеток к субстрату.

Методом разведения с добавлением полной питательной среды готовили серию разведений исходного препарата так, чтобы получить растворы с последовательно снижающейся в 2 раза концентрацией. В контрольные лунки вносили 100 мкл полной питательной среды. После внесения исследуемых веществ клетки культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в стандартных условиях в течение 72 ч. Краситель МТТ (желтый тетразол, восстанавливается в пурпурный формазан в живых клетках) растворяли в деионизированной воде (5 мг/мл) и вносили по 20 мкл раствора в лунку планшета и инкубировали в CO<sub>2</sub> 4 ч. В каждую лунку планшета вносили по 100 мкл диметилсульфоксида, инкубировали 5–10 мин. Появившееся фиолетовое окрашивание детектировали на планшетном ридере при 492 нм (референтная длина волны – 630 нм).

Полученные результаты МТТ-тестов обрабатывали с помощью программного обеспечения Excel, Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) и OriginPro 8. Рассчитывали процент жизнеспособных клеток в каждой лунке относительно положительного контроля, жизнеспособность которых принимали за 100%. Далее строили графики зависимости жизнеспособности клеток, выражаемые в процентах относительно десятичного логарифма концентраций добавленного препарата. Полученную кривую подвергли анализу Non-linear Curving Fitting – Logistic в программном обеспечении OriginPro 8, и рассчитывали концентрацию, при которой наблюдалось полумаксимальное ингибирование роста клеток (IC<sub>50</sub>).

### Исследование пептидного состава ГПЧ

Процесс экспериментального исследования пептидного состава Лаеннека состоял из 4 основных этапов: очистки препарата (отделения липидов, обессоливания), хроматографического разделения пептидов и определения масс-спектра пептидной фракции и *de novo* секвенирования пептидов.

**Очистка препарата** состояла в отделении липидной фракции методом Брокерхоффа–Даусона–Хюбшера [7].

**Обессоливание пептидной фракции** проводили на мини-колонке при помощи центрифугирования [8]. В ми-

ни-колонку 0,75×4,5 см (Rainin Instruments LLC, США) наливали 2 мл Сефадекса G-10 (Pharmacia, Швеция), декантированного в смеси метанол : вода (85:15, v/v).

**Хроматографическое разделение пептидов.** Пептиды в составе выделенной пептидной фракции разделялись с использованием параллельной системы хроматографического разделения UltiMate™ 3000 RSLCnano-system (Dionex / Thermo Fisher Scientific, США).

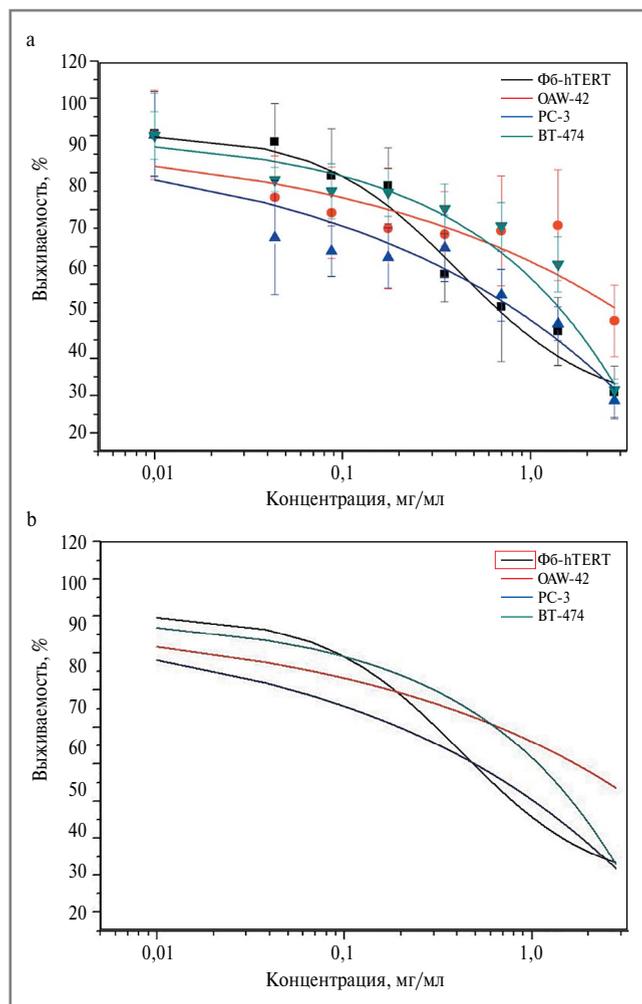
**Масс-спектрометрия с параллельной идентификацией пептидов.** Масс-спектрометрический анализ осуществляли с использованием масс-спектрометра Q-Exactive (Thermo Scientific, Германия).

**De novo секвенирование пептидов** проводилось на основании данных коллизионно-индуцированной диссоциации. Для получения аминокислотных последовательностей пептидов нами разработан комплекс программ DNVSEQP, основанный на применении теории топологического, метрического [9, 10], комбинаторного [11] подходов к анализу больших данных [12, 13] и на теории анализа хемографов [14, 15]. Для автоматической аннотации последовательностей пептидов использован биоинформационный метод анализа функциональных взаимосвязей, подробно описанный в монографии [16].

### Результаты и обсуждение

В работе исследована цитотоксичность ГПЧ в отношении ряда иммортализованных и опухолевых клеточных культур: аденокарциномы простаты человека, рака яичника человека, карциномы молочной железы человека и линии Ф6-hTERT (иммортализованных фибробластов человека). ГПЧ использовали в широком диапазоне концентраций (см. табл. 1), что позволило оценить как динамику нарастания цитотоксичности, так и средние показатели IC<sub>50</sub>. В результате обработки данных, считанных с планшетного ридера для опухолевых клеточных линий OAW-42, PC-3, BT-474 и иммортализованных фибробластов, построены общие графики выживаемости клеток в зависимости от концентрации ГПЧ (рис. 1).

Анализ результатов МТТ-теста показал, что исследованный ГПЧ реализует цитотоксическое действие в концентрациях 0,04375–2,8 мг/мл, которые значительно превышают используемые терапевтические концентрации (0,0016–0,0048 мг/мл, см. Материалы и методы). Самой устойчивой к ГПЧ Лаеннек оказалась клеточная линия OAW-42 (рака яичников): значение IC<sub>50</sub> было достаточно высоким – 2,8 мг/мл. На клеточной линии BT-474 (рака протока молочной железы) ГПЧ также показал невысокую цитоток-



**Рис. 1. Выживаемость опухолевых клеток и immortalized фибробластов в зависимости от концентрации ГПЧ:** а – общий график выживаемости клеточных линий; б – общий график выживаемости клеточных линий (без дисперсии).

**Fig. 1. Survival of tumor cells and immortalized fibroblasts vs concentration of human placenta hydrolysates:** a – overall plot of cell line survival; b – overall plot of cell line survival (no dispersion).

сичность ( $IC_{50}=2,16$  мг/мл; табл. 2). Наибольшую цитотоксичность (в рамках исследованных концентраций) ГПЧ оказал на клеточную линию рака простаты – PC-3 ( $IC_{50}=1,27$  мг/мл).

Immortalized фибробласты Ф6-hTERT характеризовались наименьшей устойчивостью к ГПЧ ( $IC_{50}=0,704$  мг/мл). Данная линия клеток близка к фенотипу фибробластов, образующихся при патологических келоидных рубцах [17].

### Идентификация пептидов

#### с противоопухолевым действием в составе ГПЧ

В ходе исследования изучен состав образцов пептидной фракции ГПЧ при различных условиях эксперимента; проведено 20 параллельных протеомных экспериментов. Идентифицированные пептиды, которые могут проявлять противоопухолевые свойства, приведены в табл. 3 и 4.

**Таблица 2. Показатели цитотоксических концентраций  $IC_{50}$  ГПЧ Лаеннек в отношении immortalized и опухолевых клеточных культур**

**Table 2. Cytotoxic concentrations of  $IC_{50}$  of human placenta hydrolysates (Laennec) for immortalized and tumor cell cultures**

Клеточная линия	$IC_{50}$ , мг/мл
Ф6-hTERT	0,704
OAW-42	2,8
PC-3	1,27
BT-474	2,16

Данные пептиды являются ингибиторами киназ: митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), киназы ингибитора нуклеарного фактора каппа-би (IKK/NF- $\kappa$ B), АКТ серин/треонинкиназы 1 (АКТ1), Z-протеинкиназы С (PRKCZ), киназы 4, ассоциированной с рецептором ИЛ-1 (IRAK4), и циклинзависимой киназы 1 (CDK1).

### Ингибирование МАРК пептидами ГПЧ

Сигнальные пути МАРК контролируют транскрипцию генов, деление, выживание клеток. Сигнал по путям МАРК передается от рецепторов ростовых факторов, хемокинов, нейротрансмиттеров. Избыточная активация сигнальных путей МАРК инициирует рост опухолей и развитие хронического воспаления [18], поэтому ингибирование пептидами Лаеннека ряда МАРК (МАРК1, МАРК3, МАРК8, МАРК9, МАРК10, МАРК14, МАРК2К2, МАРК2К3, МАРК2К4, МАРК2К6) может соответствовать противоопухолевому действию. В составе ГПЧ установлено наличие 17 пептидов – ингибиторов МАРК (см. табл. 3).

Пептид AASGPAG соответствует пептиду AASSPAG 24–30 белка SIRT1, в котором аминокислоты 26-серин и 27-серин фосфорилируются посредством киназы МАРК8 [19]. При этом замена остатка 27S→А значительно уменьшает фосфорилирование МАРК8 [20]. Пептид AASGPAG, связывающийся с активным центром МАРК8, будет специфически ингибировать активность этой киназы.

В составе ГПЧ Лаеннек найдено более 50 пептидов, которые характеризуются противовоспалительным действием. Многие из этих пептидов ингибируют сигнальный путь NF- $\kappa$ B (см. табл. 4).

Нарушение регуляции NF- $\kappa$ B вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания и повышает риск опухолевых заболеваний [21]. NF- $\kappa$ B активируется целым рядом стимулов, включая цитокины (например, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ-1) и факторы стресса (например, активные формы кислорода) [22]. В цитоплазме клетки NF- $\kappa$ B находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком I $\kappa$ B. Стимулирующий агент активизирует IKK- $\beta$ , которая фосфорилирует I $\kappa$ B, что приводит к деградации I $\kappa$ B на протеасоме. В результате провоспалительный фактор – NF- $\kappa$ B – высвобождается, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых им провоспалительных генов [23]. Ингибиторы киназы IKK- $\beta$  изучаются как потенциальные средства для лечения опухолевых заболеваний [24].

Пептиды Лаеннека AYLSLSP (соответствует остаткам AYLSPL 373-379 белка IKBKG), LFSPLAL (LSSPLAL 375-381 белка IKBKG) и SNPLAL (SSPLAL 376-381 белка IKBKG) являются таргетными пептидами фермента IKK- $\beta$ . IKK- $\beta$  активирует провоспалительный транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

Таблица 3. Пептиды ГПЧ Лаеннек, ингибирующие МАРК

Table 3. Human placenta hydrolysate peptides (Laennec) inhibiting mitogen-activated protein kinases

Пептид Лаеннека	Белок	Название белка	Таргетный белок
TGYV	MAPK14	Митоген-активируемая протеинкиназа 14	MAP2K3, 2K4/2K6
FVTD	NR2C1	Внутриядерный рецептор 2C1	MAPK1
TPLF	RSPH3	Белок RSPH3	MAPK1
VDGLGT	ELK1	Белок, содержащий домен ETS	MAPK1
LCQF	DUSP16	Протеинфосфатаза-16 двойной специфичности	MAPK1
TEYV	MAPK1	Митоген-активируемая протеинкиназа 1	MAPK1, MAP2K2
LLGPFS	GRB10	Белок-10 рецептора фактора роста	MAPK1/3
LPGPLNP	MYOCD	Миокардин	MAPK1/3
GPLYPT	MCTS1	Белок MCTS1	MAPK1/3
PGPLNP	MYOCD	Миокардин	MAPK1/3
PAGLPQ	RPS6KA5	Киназа $\alpha$ -5 рибосомального белка S6	MAPK1/3/14
PAPALPQ	RPS6KA5	Киназа $\alpha$ -5 рибосомального белка S6	MAPK1/3/14
NPLM	RPS6KA5	Киназа $\alpha$ -5 рибосомального белка S6	MAPK1/3/14
DAGVTP	APP	Белок $\beta$ -амилоида A4	MAPK10
FVPPVV	SMAD2	Сигнальный белок SMAD2	MAPK3
AASGPAG	SIRT1	НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1	MAPK8
FGLGAP	NFATC4	Нуклеарный фактор-4 Т-клеток	MAPK8/9

В частности, пептид AYLSLSP соответствует пептиду AYLS-SP 373-378 белка IKK $\beta$ , в котором аминокислота 376-серин фосфорилируется киназой IKK- $\beta$  [25]. IKK- $\beta$  фосфорилирует ингибиторы NF- $\kappa$ B, что приводит к деградации этих ингибиторов на протеасоме и активации NF- $\kappa$ B. Пептид AYLSLSP, наряду с пептидами LFSPLAL (соответствует пептиду LSSPLAL 375-381 того же белка) и SNPLAL (соответствует пептиду SSPLAL 376-381), будет ингибировать IKK- $\beta$  и противодействовать активации NF- $\kappa$ B.

Аналогичным образом действуют пептиды LFSPLAL и SNPLAL. Пептид LFSPLAL, найденный в составе препарата Лаеннек, соответствует аминокислотной последовательности LSSPLAL 375-381 белка IKK $\beta$ , в которой IKK- $\beta$  фосфорилирует остаток ser-376 (LSSPLAL) [25]. Однако в последовательности пептида Лаеннека в соответствующей позиции серин заменен на фенилаланин (LFSPLAL), поэтому данный пептид является специфическим ингибитором IKK- $\beta$ .

Известно, что в активации NF- $\kappa$ B принимают участие ряд протеинкиназ, в том числе AKT/PKB, PKC/PRKCZ, PKD1, MAPK14, IKK $\beta$ /IKK- $\beta$  и PDPK1. Определенные пептиды Лаеннека могут являться специфическими ингибиторами этих киназ. Так, протеинкиназа AKT1/PKB регулирует выживаемость клеток, ангиогенез, транскрипцию NF- $\kappa$ B-зависимых генов. Фосфорилируя белок BAD, AKT1 стимулирует проапоптотическую активность этого белка. Пептид Лаеннека FAQPGL, который встречался в 83% исследованных образцов, соответствует остаткам 236-241 FSQPGL белка TBC1D1, в котором остаток серин-235 фосфорилируется AKT1 [26].

Протеинкиназа PKC/PRKCZ участвует в сигнальном пути фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K и передаче сигналов от рецепторов ИЛ-1 через сигнальный путь NF- $\kappa$ B [27]. В эндотелиальных клетках, обработанных в культуре окислителем пероксинитритом, протеинкиназа C фосфорилирует киназу STK11, что приводит к ингибированию передачи сигналов AKT1 и к усилению апоптоза эн-

Таблица 4. Примеры пептидов ГПЧ Лаеннек с противовоспалительным действием

Table 4. Examples of Laennec human placenta hydrolysate peptides with anti-inflammatory effects

Пептид Лаеннека	Белок протеома	Фрагмент белка	Роль пептида
AYLSLSP	IKK $\beta$	AYLS-SP 373-378	Инактивация NF- $\kappa$ B
LFSPLAL	IKK $\beta$	LSSPLAL 375-381	Инактивация NF- $\kappa$ B
SNPLAL	IKK $\beta$	SSPLAL 376-381	Инактивация NF- $\kappa$ B
SENALVA	GRB10	SENSLVA 428-434	Ингибирование киназы AKT1
HVLEFAL	MAF1	HVLE-AL 54-59	Ингибирование киназы AKT1

дотелиоцитов. Пептид GALLLHG (50% образцов) соответствует остаткам 10-16 GALLLRG белка STOML2, в котором остаток серин-17 фосфорилируется киназой PKC.

IRAK4 участвует в провоспалительных сигнальных путях Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов ИЛ-1. IRAK4 фосфорилирует белок IRAK1, тем самым стимулируя убиквитинирование этого белка. Затем убиквитинсвязывающий домен IKK $\beta$  объединяет комплексы IRAK1-MAP3K7 и TAK1-TRAF6, тем самым активируя IKK- $\alpha$  и IKK- $\beta$ , транслокацию и активацию NF- $\kappa$ B [28]. Пептид Лаеннека DDVLLGL соответствует фрагменту 99-105 DDVLEL белка MYD88, где расположенный слева аргинин-98 взаимодействует с IRAK4 и NF- $\kappa$ B. Пептид LSLFL соответствует фрагменту 33-37 LSLFL белка MYD88, где серин-34 взаимодействует с NF- $\kappa$ B и IRAK4 [29]. Таким образом, пептиды DDVLLGL и LSLFL могут тормозить воспаление и осуществлять нефропротек-

цию одновременно по двум механизмам: ингибирование IRAK1 и ингибирование NF-κB.

### Ингибирование CDK1

В составе Лаеннека найдены многочисленные пептиды, ингибирующие CDK1 (ген CDK1). К этим пептидам относятся пептиды, схожие с фрагментами казеинкиназы Па (PGPLGPL, TPAPLG, PLGPAGS, LGGLAGS, PGASTPV), пептид QAAGPA, схожий с фрагментом протеинтирозинфосфатазы-1, пептидный фрагмент виментина (PGGLYA) и др. CDK1 играет ключевую роль в контроле пролиферации клеток посредством модуляции формирования centrosom, на которых происходит инициация деления клеток (митоза). Новый класс препаратов – ингибиторов CDK1 и других циклинзависимых киназ, изучен в доклинических и клинических испытаниях как противораковые лекарственные средства, блокирующие CDK для торможения неконтролируемой пролиферации клеток [30].

Например, пептид Лаеннека PGPLGPL соответствует пептидному фрагменту PSPLGPL 361-367 казеинкиназы Па. Биохимические данные показывают, что данный фрагмент казеинкиназы Па является сайтом специфического фосфорилирования циклинзависимой киназой, которая ковалентно присоединяет фосфатные группы к остаткам thr-360 ((T)PSPLGPL) и ser-362 (PSPLGPL) [31]. Отметим, что в пептиде Лаеннека PGPLGPL отсутствуют и треонин, и серин. Следовательно, данный пептид будет связываться с активным сайтом CDK1 по причине отсутствия подлежащих фосфорилированию остатков, будет являться конкурентным ингибитором фермента.

Пептид Лаеннека LGPLGG, соответствующий пептиду LGPLAG 364-369 белка CSNK2A1, расположен перед остатком серин-370, фосфорилируемым CDK1 [31]. Пептид Лаеннека RGLGPN, соответствующий пептиду RGLAPN 475-480 белка PRC1, расположен перед треонином-481, который фосфорилирует CDK1 и замена которого на аланин приводит к потере фосфорилирования. Пептид Лаеннека QGLVAE, соответствующий пептиду QGLVPE 68-73 белка DLGAP5, расположен после остатка серина-67, фосфорилируемого CDK1 [32]. Поскольку все перечисленные пептиды не содержат остатков серина/треонина в соответствующих позициях аминокислотной последовательности, они являются ингибиторами CDK1.

### Заключение

В настоящее время проводится обширный цикл работ по изучению особенностей противоопухолевой и антиметастатической активности различных соединений и природных экстрактов. Важным элементом в этих исследованиях является экспериментальное изучение биохимической и фармакологической активности этих соединений

антиангиогенной и гипоксия-цитотоксической направленности, которое проводится с применением комплекса биохимических и радиометрических методов.

В данном исследовании представлены результаты исследования противоопухолевых свойств стандартизированного ГПЧ (ГПЧ Лаеннек, Japan Bio Products Co., Ltd., Япония). Установлен антипролиферативный эффект ГПЧ на трех гормонозависимых опухолевых клеточных линиях: РС-3 (аденокарциномы простаты человека), ОАВ-42 (рака яичника человека), ВТ-474 (карциномы молочной железы человека) и на фибробластах линии Фб-hTERT (фибробластах человека) и получены значения констант  $IC_{50}$  (1,3–2,8 мг/мл). Представлены результаты анализа пептидного состава, указывающие на противоопухолевые пептиды в данном ГПЧ (ингибиторы киназ: MAPK, IKK/NF-κB, CDK1). Проведенные исследования позволили оценить антинеопластический потенциал полифункциональных пептидов в составе изучаемого ГПЧ и обосновать перспективность их дальнейшей разработки в качестве новых противоопухолевых средств или для профилактики осложнений химио- и радиотерапии.

**Благодарность.** Работа выполнена с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН.

**Gratitude.** The work was carried out within the using the infrastructure of the Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ГПЧ – гидролизаты плаценты человека  
ИЛ – интерлейкин  
AKT1 – АКТ серин/треонинкиназа 1  
CDK1 – циклинзависимая киназа 1

IKK/NF-κB – киназы ингибитора нуклеарного фактора каппа-би  
IRAK4 – киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1  
MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы  
PRKCZ – Z-протеинкиназа C

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Максимов В.А. Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):434-41 [Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maksimov VA. Human placenta hydrolysates: From V.P. Filatov to the present day. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):434-41 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201408
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7):21-30 [Gromova OA, Torshin IYu, Tikhonova OV, Zgoda VG. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7):21-30 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30

3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Тихонова О.В. Непропротекторные пептиды препарата Лаеннек® в контексте фармакотерапии нефрогепатометаболических нарушений. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(4):570-86 [Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN, Tikhonova OV. Nephroprotective peptides of Laennec® in the context of pharmacotherapy for nephro-hepato-metabolic disorders. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):570-86 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.215
4. Ghoneum M, El-Gerbed MSA. Human placental extract ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in rats via regulating antioxidative and anti-inflammatory responses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(6):961-71. DOI:10.1007/s00280-021-04349-4
5. Mahran HA, Khedr YI, Gawaan YM, El-Gerbed MSA. Possible ameliorative effect of human placental extract on methotrexate-induced nephrotoxicity in albino rats. *JoBAZ*. 2022;83:39. DOI:10.1186/s41936-022-00302-w
6. Nurieva EV, Trofimova TP, Alexeev AA, et al. Synthesis and antihypertensive properties of 2-amino-2-thiazoline analogues with enhanced lipophilicity. *Mendeleev Communications*. 2018;28(4):390-2. DOI:10.1016/j.mencom.2018.07.016
7. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975 [Keits M. Tekhnika lipidologii. Moscow: Mir, 1975 (in Russian)].
8. Дарбре А. Практическая химия белка. М.: Мир, 1989 [Darbre A. Prakticheskaja khimiya belka. Moscow: Mir, 1989 (in Russian)].
9. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16-28. DOI:10.1134/S1054661817010151
10. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184-99. DOI:10.1134/S1054661817020110
11. Torshin IY. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319-27. DOI:10.1134/S1054661813020156
12. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015;25(4):577-87. DOI:10.1134/S1054661815040252
13. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483-96. DOI:10.1134/S1054661816030202
14. Torshin IY, Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11-23. DOI:10.1134/S1054661814010209
15. Torshin IYu, Rudakov KV. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2019;29(4):654-67. DOI:10.1134/S1054661819040175
16. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Ed. OA Gromova. New York: Nova Biomedical Books, 2009.
17. Шадрин В.С., Кожин П.М., Шошина О.О., и др. Теломеризованные фибробласты как потенциальный объект для 3D-моделирования патологических гипертрофических рубцов in vitro. *Вестник РГМУ*. 2020;(5):82-90 [Shadrin VS, Kozhin PM, Shoshina OO, et al. Telomerized fibroblasts as a candidate 3D in vitro model of pathological hypertrophic scars. *Bulletin of RSMU*. 2020;(5):82-90 (in Russian)]. DOI:10.24075/vrgmu.2020.057
18. Burkhard K, Shapiro P. Use of inhibitors in the study of MAP kinases. *Methods Mol Biol*. 2010;661:107-22. DOI:10.1007/978-1-60761-795-2\_6
19. Sasaki T, Maier B, Koclega KD, et al. Phosphorylation regulates SIRT1 function. *PLoS One*. 2008;3(12):e4020. DOI:10.1371/journal.pone.0004020
20. Nasrin N, Kaushik VK, Fortier E, et al. JNK1 phosphorylates SIRT1 and promotes its enzymatic activity. *PLoS One*. 2009;4(12):e8414. DOI:10.1371/journal.pone.0008414
21. Pan Y, Wang Y, Xu J, et al. TG and VLDL cholesterol activate NLRP1 inflammasome by Nuclear Factor- $\kappa$ B in endothelial cells. *Int J Cardiol*. 2017;234:103. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.12.156
22. Nabel GJ, Verma IM. Proposed NF- $\kappa$ B B/I kappa B family nomenclature. *Genes Dev*. 1993;7(11):2063. DOI:10.1101/gad.7.11.2063
23. Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*. 1986;46(5):705-16. DOI:10.1016/0092-8674(86)90346-6
24. Llona-Minguez S, Baiget J, Mackay SP. Small-molecule inhibitors of I $\kappa$ B kinase (IKK) and IKK-related kinases. *Pharm Pat Anal*. 2013;2(4):481-98. DOI:10.4155/ppa.13.31
25. Carter RS, Pennington KN, Ungurait BJ, Ballard DW. In vivo identification of inducible phosphoacceptors in the IKK $\gamma$ /NEMO subunit of human I $\kappa$ B kinase. *J Biol Chem*. 2003;278(22):19642-8. DOI:10.1074/jbc.M301705200
26. Bian Y, Song C, Cheng K, et al. An enzyme assisted RP-RPLC approach for in-depth analysis of human liver phosphoproteome. *J Proteomics*. 2014;96:253-62. DOI:10.1016/j.jprot.2013.11.014
27. Fu X, Xu M, Song Y, et al. Enhanced interaction between SEC2 mutant and TCR  $\nu\beta$  induces MHC II-independent activation of T cells via PKC $\theta$ /NF- $\kappa$ B and IL-2R/STAT5 signaling pathways. *J Biol Chem*. 2018;293(51):19771-84. DOI:10.1074/jbc.RA118.003668
28. Yamamoto T, Tsutsumi N, Tochio H, et al. Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes. *Mol Immunol*. 2014;58(1):66-76. DOI:10.1016/J.MOLIMM.2013.11.008
29. George J, Motshwene PG, Wang H, et al. Two human MYD88 variants, S34Y and R98C, interfere with MyD88-IRAK4-myddosome assembly. *J Biol Chem*. 2011;286(2):1341-53. DOI:10.1074/jbc.M110.159996
30. Balakrishnan A, Vyas A, Deshpande K, Vyas D. Pharmacological cyclin dependent kinase inhibitors: Implications for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2159-64. DOI:10.3748/wjg.v22.i7.2159
31. Daub H, Olsen JV, Bairlein M, et al. Kinase-selective enrichment enables quantitative phosphoproteomics of the kinome across the cell cycle. *Mol Cell*. 2008;31(3):438-48. DOI:10.1016/j.molcel.2008.07.007
32. Zhou H, Di Palma S, Preisinger C, et al. Toward a comprehensive characterization of a human cancer cell phosphoproteome. *J Proteome Res*. 2013;12(1):260-71. DOI:10.1021/pr300630k

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС

С.А. Карпищенко<sup>✉</sup>, М.А. Рябова, О.М. Колесникова, М.Ю. Улупов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Острый тонзиллофарингит (ОТФ и ТФ) является одним из наиболее распространенных типов инфекций дыхательных путей. При бактериальной этиологии заболевания назначаются антибиотики пенициллинового ряда, в частности амоксициллин + клавулановая кислота. Диспергируемые формы антибактериальных препаратов обладают рядом преимуществ над таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, характеризуются лучшими фармакокинетическими параметрами, повышающими эффективность и безопасность лечения, а также комплаентность пациентов.

**Цель.** Сравнить эффективность и безопасность препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток и амоксициллина с клавулановой кислотой в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в терапии острого стрептококкового ТФ. **Материалы и методы.** В рандомизированном открытом сравнительном клиническом исследовании приняли участие 60 взрослых пациентов с диагнозом «острый стрептококковый ТФ». Пациенты в 1-й группе ( $n=30$ ) получали препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток по 875+125 мг 2 раза в сутки. Группа 2 ( $n=30$ ) получала амоксициллин + клавулановую кислоту в таблетках, покрытых пленочной оболочкой (Амоксиклав) по 875+125 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения составила 10 дней. Всем пациентам проводили общеклинический и оториноларингологический осмотры, стрептатест, оценку симптомов ОТФ по шкале МакАйзека, выраженности боли в горле, трудности глотания, отечности (опухания) горла, измерение температуры тела, оценку общего клинического впечатления проводимой терапии, приверженности лечению, анализ частоты нежелательных явлений до лечения, через 3 дня после начала терапии и после завершения курса (10-й день).

**Результаты.** Выздоровление наступило у 96,6% пациентов в 1-й группе по данным осмотра на 10-й день лечения и у 93,3% пациентов – во 2-й группе. Скорость регресса лихорадки была выше в 1-й группе – на 3-й день лечения нормализация температуры отмечалась у 36,6% пациентов и у 30% – в группе сравнения. Болевой синдром, симптомы опухания горла и трудности при глотании достоверно ( $p<0,01$ ) регрессировали к 10-му дню у пациентов обеих групп лечения. Частота развития нежелательных реакций на 10-й день лечения в 1-й группе составила 10%, во 2-й – 33,3% ( $p=0,03$ ).

**Заключение.** Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении острого стрептококкового ТФ, сопоставимой с препаратом Амоксиклав в таблетках, покрытых оболочкой. При этом диспергируемые таблетки Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС продемонстрировали достоверно более высокий профиль безопасности по сравнению с простой таблетированной формой.

**Ключевые слова:** острый тонзиллофарингит,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, антибактериальная терапия, амоксициллин + клавулановая кислота

**Для цитирования:** Карпищенко С.А., Рябова М.А., Колесникова О.М., Улупов М.Ю. Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. Терапевтический архив. 2024;96(3):273–279. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202653

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Острый тонзиллофарингит (ОТФ и ТФ) является одним из наиболее распространенных типов инфекций дыхательных путей. Чаще ОТФ имеет вирусную этиологию. Бактериальный возбудитель выявляется в 5–17% случаев, при этом чаще всего встречается  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А [1].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению ОТФ, системная антибактериальная терапия показана только при инфекции, вызванной  $\beta$ -гемо-

литическим стрептококком группы А, так как без данного лечения может возникнуть ряд осложнений [2, 3].

Системная антибактериальная терапия (АБТ) при лечении ОТФ позволяет предотвратить развитие острой ревматической лихорадки, профилактировать развитие гнойных осложнений, способствует более раннему купированию клинических симптомов заболевания, улучшает качество жизни.

Высокая клиническая эффективность и низкая токсичность амоксициллина с клавулановой кислотой составляет основу антимикробной химиотерапии на современном эта-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой. E-mail: karpischenkoss@mail.ru

Рябова Марина Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии с клиникой

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой

Улупов Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой

<sup>✉</sup>Sergey A. Karpishchenko. E-mail: karpischenkoss@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Marina A. Ryabova. ORCID: 0000-0002-6714-9454

Olga M. Kolesnikova. ORCID: 0000-0002-4826-0886

Mikhail Yu. Ulupov. ORCID: 0000-0002-8460-9889

## Antibacterial therapy for acute streptococcal tonsillopharyngitis: results of a randomized comparative clinical trial with amoxicillin + clavulanic acid EXPRESS

Sergey A. Karpishchenko<sup>✉</sup>, Marina A. Ryabova, Olga M. Kolesnikova, Mikhail Yu. Ulupov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Background.** Acute tonsillopharyngitis is one of the most common types of respiratory tract infections. In case of bacterial etiologies of the disease, penicillin antibiotics are prescribed, in particular amoxicillin + clavulanic acid. Dispersible forms of antibiotics have a number of advantages over film-coated tablets and are characterized by better pharmacokinetic parameters that increase the effectiveness and safety of treatment, as well as patient compliance.

**Aim.** To compare the effectiveness and safety of Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS in the form of dispersible tablets and amoxicillin with clavulanic acid in film-coated tablets in the treatment of acute streptococcal tonsillopharyngitis.

**Materials and methods.** A randomized comparative clinical study involved 60 adult patients diagnosed with acute streptococcal tonsillopharyngitis. Group 1 ( $n=30$ ) received the Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS, dispersible tablets, 875+125 mg 2 times a day at the beginning of meals. Group 2 ( $n=30$ ) received Amoxiclav, film-coated tablets, 875+125 mg 2 times a day at the beginning of meals. The duration of the treatment was 10 days. The following procedures were performed to all participants: general clinical and otorhinolaryngological examinations, an express test to detect group A streptococcal antigens in a smear from the posterior pharyngeal wall (streptatest), assessment of symptoms of acute tonsillopharyngitis on the Mclsaac scale, severity of sore throat, difficulty swallowing, swelling of the throat, measurement of body temperature, assessment of the clinical global impression of the therapy, adherence to treatment, frequency of the adverse reactions before treatment, 3 days after the beginning of therapy and after the course completion (day 10).

**Results.** Recovery occurred in 96.6% of patients in group 1 according to examination on the 10th day of treatment and in 93.3% of patients in group 2. The rate of fever regression was higher in group 1 – on the 3rd day of treatment, normalization of temperature was observed in 36.6% and 30% of patients in the comparison group. Pain syndrome, symptoms of throat swelling and difficulty swallowing significantly ( $p<0.01$ ) regressed by the 10th day in patients of both treatment groups. The incidence of adverse reactions on the 10th day of treatment in group 1 was 10%, in group 2 – 33.3% ( $p=0.03$ ).

**Conclusion.** Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS has high therapeutic efficacy in the treatment of acute streptococcal tonsillopharyngitis, comparable to the Amoxiclav in film-coated tablets. At the same time, dispersible tablets of Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS demonstrated a significantly higher safety profile compared to the simple tablet form.

**Keywords:** acute tonsillopharyngitis, group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus, antibacterial therapy, Amoxicillin + Clavulanic acid

**For citation:** Karpishchenko SA, Ryabova MA, Kolesnikova OM, Ulupov MYu. Antibacterial therapy for acute streptococcal tonsillopharyngitis: results of a randomized comparative clinical trial with amoxicillin + clavulanic acid EXPRESS. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):273–279. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202653

пе, занимая ведущее место при лечении ОТФ, применяется в клинической практике как эпизодически возникающих, так и рецидивирующих форм данного заболевания [4, 5].

Таблетированные лекарственные формы (ЛФ) антибактериальных препаратов (АБП) обладают определенными недостатками, в частности более низкой биодоступностью, связанной с неравномерным всасыванием лекарственного средства (биодоступность амоксициллина в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой, составляет 70%<sup>1</sup>), возникновением трудности при глотании крупных таблеток, особенно у пациентов с дисфагией, детей и пожилых; повышением риска развития расстройств пищеварительного тракта под воздействием невсосавшейся части препарата. В диспергируемых ЛФ описанные эффекты минимизированы благодаря улучшенным фармакокинетическим характеристикам, что показано в ряде исследований [6]. Диспергируемые таблетки (ДТ) быстро распадаются в жидкости (в течение 10–30 с) с образованием суспензии, которая обеспечивает более высокий и стабильный уровень абсорбции в тонком кишечнике [7]. Равномерное и полное всасывание препарата гарантирует его высокую биодоступность и эффективность, кроме того, сокращается время контакта действующего вещества со слизистой оболочкой и микрофлорой кишечника, способствуя улучшению профиля безопасности препарата [8, 9]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ (UNICEF – United Nations International Children's Emergency Fund) рекомендуют применять АБП в виде ДТ, так как их использование не только увеличивает эффективность те-

рапии, но и снижает риск развития антибиотикорезистентности и частоту побочных эффектов [10, 11].

Одним из представителей АБП в форме ДТ, обладающих высокой биодоступностью, является препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (международное непатентованное наименование: амоксициллин + клавулановая кислота, ЗАО «ЛЕККО», ГК Фармстандарт, Россия). Режим дозирования, действующее вещество, ЛФ препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС аналогичны референтному оригинальному препарату по данным исследования биоэквивалентности [12].

Представляет интерес изучение терапевтической эквивалентности и сравнение профилей безопасности ДТ препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС и простой таблетированной формы амоксициллина с клавулановой кислотой в терапии бактериального ОТФ, чем продиктована актуальность настоящего клинического исследования.

**Цель исследования** – сравнить эффективность и безопасность препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме ДТ и амоксициллина с клавулановой кислотой в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в терапии стрептококкового ОТФ.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проведено рандомизированное открытое сравнительное клиническое исследование. Клиническое наблюдение за пациентами проводилось в рамках рутинной медицинской практики в соответствии со всеми требованиями регуляторных органов. Все испытуемые

<sup>1</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Флемоксин Солутаб.

подписывали добровольное информированное согласие на участие до начала исследования.

**Критерии включения:** пациенты мужского и женского пола старше 18 лет; наличие письменного информированного согласия пациента на включение в исследование; пациенты, способные выполнять процедуры исследования и строго соблюдать указания врача относительно медикаментозной терапии; диагноз «острый стрептококковый ТФ», подтвержденный результатами экспресс-теста для выявления антигенов стрептококка группы А в мазке с задней стенки глотки, соответствующий критериям МакАйзека<sup>2</sup> [13].

**Критерии не включения:** индивидуальная непереносимость компонентов препаратов в анамнезе; наличие аллергии и/или непереносимости β-лактамов АБП; отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании; наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации; иммуносупрессивное состояние; наличие других инфекционных заболеваний; тяжелые психические отклонения; онкологические заболевания; тяжелое органическое поражение печени и/или почек; прием амоксициллина с клавулановой кислотой в течение 3 мес, предшествовавших началу исследования; необходимость назначения других АБП; прием пробенецида, аллопуринола, метотрексата, микофенолата мофетила, антикоагулянтов, любых препаратов симптоматической терапии для уменьшения боли в горле (анальгетиков, анестетиков, антисептиков и других в любой ЛФ); несоответствие критериям включения.

**Критерии исключения:** добровольный отказ пациента от участия в исследовании; развитие серьезных нежелательных реакций (НР); возникновение неблагоприятных явлений и реакций, не отвечающих критериям серьезности, при развитии которых, по мнению исследователя, дальнейшее участие в исследовании может оказать негативное влияние на здоровье или благополучие пациента; развитие в процессе лечения состояний, ассоциирующихся с критериями не включения, которых не было на момент включения в исследование; отсутствие динамики или отрицательная динамика клинических симптомов ОТФ на 3-й день проводимой терапии; прием любых препаратов, относящихся к запрещенным; обнаружение несоответствия пациента требованиям протокола после включения в исследование.

Случаев исключения пациентов из исследования не было.

Все прошедшие скрининг пациенты ( $n=60$ ) рандомизированы в 2 группы терапии в соотношении 1:1 методом непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов.

Пациенты группы 1 ( $n=30$ ) получали препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме ДТ по 875+125 мг 2 раза в сутки в начале приема пищи. Пациенты группы 2 ( $n=30$ ) получали амоксициллин + клавулановую кислоту (препарат Амоксиклав) в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 875+125 мг 2 раза в сутки в начале приема пищи. Длительность курса лечения в обеих группах составила 10 дней.

Все пациенты прошли клиническое обследование для постановки диагноза «острый стрептококковый ТФ», включающее сбор жалоб, медицинского анамнеза, общеклинический и оториноларингологический осмотр с оценкой симптомов ОТФ по шкале МакАйзека (табл. 1), а также экспресс-тест для выявления антигенов стрептококка группы А в мазке с задней стенки глотки (стрептатест).

**Таблица 1. Шкала МакАйзека**

**Table 1. Mclsaac score**

Балльная оценка	Вероятность наличия стрептококковой инфекции у пациентов, %		Предлагаемая тактика ведения пациента
	≥15 лет	3–14 лет	
0 баллов	7	8	Отсутствие показаний к бактериологическому исследованию и/или назначению антибиотиков
1 балл	12	14	Назначение АБТ по результатам экспресс-теста и/или бактериологического исследования
2 балла	21	23	Назначение АБТ на основании клинической картины
3 балла	38	37	
≥4 баллам	57	55	

Клиническое наблюдение включало 3 визита. Визит 1 (очный) – до начала приема препарата на этапе скрининга и принятия решения о включении пациента в программу. После сбора жалоб, анамнестических данных, общеклинического и оториноларингологического осмотра проводили процедуру рандомизации в группы исследования и последующее назначение лекарственного препарата. На данном этапе всем включенным в исследование пациентам выдавали дневник самонаблюдения для ежедневного (с 1-го по 10-й день терапии) самостоятельного заполнения шкал: выраженности боли в горле (ВАШ – визуально-аналоговая шкала), трудности при глотании (DSS – Difficulty Swallowing Scale), отечности (опухания) горла (SWOTS – Swollen Throat Scale), а также внесения данных о температуре тела. Пациенты подробно проинструктированы по правилам заполнения шкал и измерения температуры тела.

Визит 2 (дистанционный, звонок по телефону) – 3-й день от начала курса лечения. Проводили оценку изменения клинических симптомов ОТФ по шкалам ВАШ, DSS, SWOTS. В случае положительной динамики продолжали проводимую терапию, при отсутствии динамики или ухудшении состояния пациента исключали из исследования для подбора в дальнейшем другого варианта терапии. Оценивали также общее клиническое впечатление от лечения по шкале CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement Scale) и регистрировали нежелательные явления (НЯ) (количество и тип).

Визит 3 (очный) – завершение терапии – 10-й день приема препарата. По окончании лечения проводили повторно общеклинический и оториноларингологический осмотры, собирали и анализировали данные дневника самонаблюдения (выраженность боли в горле, трудности глотания, отечности (опухания) горла у пациента по шкалам ВАШ, DSS, SWOTS и измерения температуры тела), врачом-исследователем оценивался клинический исход терапии на основании динамики указанных симптомов (хороший и удовлетворительный исходы расценивались как показатель эффективности терапии), регистрировались НЯ. Пациентам также предлагали заполнить опросник Мориски–

<sup>2</sup>Экспресс-диагностическая система для определения *in vitro* β-гемолитического стрептококка группы А «Стрептатест» (Streptatetest). Аннотация. 2013

**Таблица 2. Опросник Мориски–Грина (Morisky Medication Adherence Scale – 4)****Table 2. Morisky Medication Adherence Scale – 4**

№	Вопрос	Варианты ответа	
		да	нет
1	В процессе лечения Вы забывали принять препарат?		
2	Вы невнимательно относитесь ко времени приема препарата?		
3	Если Вы чувствовали себя лучше, то Вы прекращали прием препарата?		
4	Если Вы чувствовали себя плохо после приема препарата, то Вы пропускали следующий прием?		

Грина по оценке приверженности проводимой терапии и шкалу общего клинического впечатления CGI-I.

Шкала выраженности боли в горле (ВАШ) представляет собой 10-балльную шкалу, где 0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – максимальная выраженность симптома [14]. Пациенту предлагали сделать глотательное движение и оценить выраженность боли в горле, отметив соответствующий балл.

DSS и SWOTS представляют собой 100-миллиметровые шкалы для определения субъективного затруднения и дискомфорта при глотании, где 0 мм – нет трудности при глотании/отсутствие ощущения отечности горла, 100 мм – максимальная выраженность симптома [15].

Клинический исход терапии оценивался оториноларингологом во время осмотра на визите 3. Достиженные результаты проведенной терапии определяли как выздоровление – полное исчезновение клинических симптомов ОТФ после лечения, улучшение – существенное уменьшение выраженности клинических симптомов ОТФ после лечения. Эффективность лечения в группах оценивали по абсолютному и относительному количеству пациентов, достигших выздоровления и улучшения. Регистрировали также скорость наступления клинического эффекта от проводимой терапии на основании результатов заполнения дневника самонаблюдения.

Приверженность проводимой терапии (в баллах) оценивали по опроснику Мориски–Грина (табл. 2). Результаты подсчитывались по следующим параметрам: ответ «да» – 1 балл, ответ «нет» – 0 баллов. Если в сумме набралось 0 баллов, это свидетельствовало о высокой приверженности; 1 балл – средняя приверженность; >1 балла – низкая приверженность [16].

Анализ общего клинического впечатления проводимой терапии проводили по результатам заполнения шкалы CGI-I (в баллах от 0 до 7: 0 баллов – не поддается оценке; 1 балл – сильно улучшилось; 2 балла – улучшилось; 3 балла – минимальное улучшение; 4 балла – без изменений; 5 баллов – минимальное ухудшение; 6 баллов – ухудшилось; 7 баллов – сильно ухудшилось). Пациенту предлагали оценить общее улучшение состояния независимо от того, связано ли оно, по мнению оценивающего, исключительно с лекарственной терапией, оценить, насколько оно (общее состояние) изменилось по сравнению с исходным. По окончании исследования проведен подсчет количества пациентов с результатом 1 и 2 балла по шкале CGI-I, что соответствует значительному улучшению состояния испытуемого [17].

Оценка безопасности проводимой терапии базировалась на анализе НЯ и НР и серьезных НЯ, которые регистрировали на каждом визите.

Согласно протоколу исследования планировалось проводить анализ данных по эффективности в популяциях пациентов РР (Per protocol – все рандомизированные пациенты, получившие терапию) и ИТТ (Intent-to-treat – все

**Таблица 3. Распределение пациентов в группах по полу, возрасту и баллу по шкале МакАйзека****Table 3. The distribution of patients in groups by gender, age and Mclsaac score**

Параметр	Группа		p
	1-я	2-я	
<i>Пол</i>			
женский	22 (73,3%)	16 (53,3%)	0,18*
мужской	8 (26,7%)	14 (46,7%)	
<i>Возраст</i>			
Медиана (Q1; Q3)	32,0 (23,5; 35,8)	27,0 (21,0; 34,8)	0,28**
<i>Шкала МакАйзека, баллы</i>			
1	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0,71*
2	7 (23,3%)	5 (16,7%)	
3	12 (40,0%)	12 (40,0%)	
4	11 (36,7%)	12 (40,0%)	

\*Критерий  $\chi^2$  Пирсона.

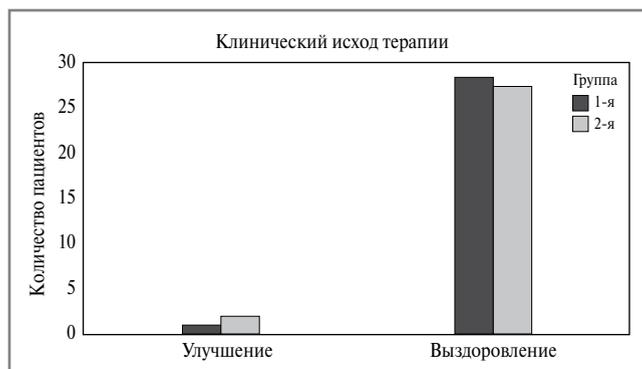
\*\*Критерий Манна–Уитни.

рандомизированные пациенты). Подгруппы пациентов РР и ИТТ в настоящем исследовании совпали.

Статистическую обработку и оформление результатов анализа проводили с помощью пакета статистических программ Scipy 1.12.0, Statsmodels 0.14.1, Seaborn 0.13.1, Python 3.10. Выбор параметрических или непараметрических критериев для представления данных и тестирования статистических гипотез определяли результатами критерия Колмогорова–Смирнова (заключением о наличии/отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от закона нормального распределения). Сравнение качественных показателей между группами терапии проведено с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей между группами терапии использован *t*-тест Стьюдента для независимых совокупностей или *U*-критерий Манна–Уитни. Для сравнения количественных показателей в группах использован *T*-критерий Уилкоксона. Для анализа дисперсии показателей в группах применяли метод ANOVA (смешанная модель). Для оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован интересующий эффект, использован критерий Барнарда. Статистические тесты проведены для односторонней гипотезы при уровне статистической значимости, равном 0,05.

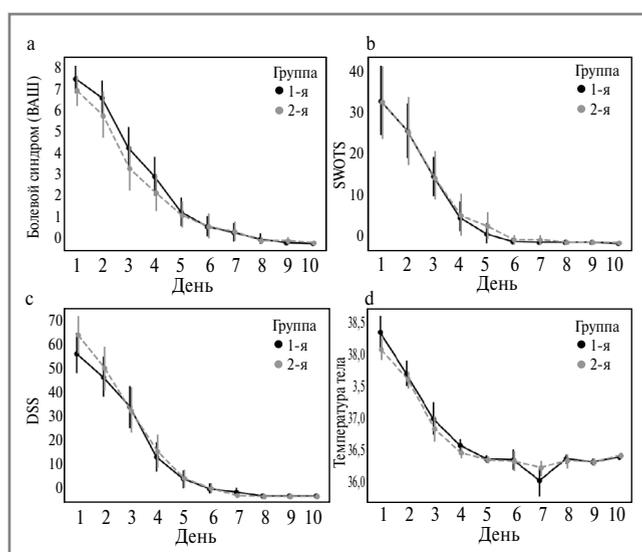
## Результаты и обсуждение

В исследование включены 60 взрослых пациентов с ОТФ стрептококковой этиологии. Среди пациентов было 22 муж-



**Рис. 1.** Количество пациентов в 1 и 2-й группах с выздоровлением и улучшением на фоне терапии.

**Fig. 1.** Number of patients in groups 1 and 2 with recovery and improvement on therapy.



**Рис. 2.** Динамика клинических симптомов ОТОФ у пациентов по результатам заполнения дневников самонаблюдения на фоне терапии.

**Fig. 2.** The change over time of OTOF clinical symptoms in patients according to self-observation diaries during therapy.

чины и 38 женщин. Возрастной диапазон обследуемых составил от 18 до 57 лет (средний возраст –  $31,05 \pm 9,56$  года).

Пациенты в группах не различались по полу, возрасту и результатам диагностической шкалы МакАйзека ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Большинство пациентов с диагнозом ОТОФ по клинической шкале МакАйзека имели 3–4 балла.

У всех пациентов с ОТОФ, которые получали системную АБТ амоксициллином с клавулановой кислотой в течение 10 дней, вне зависимости от групп, отмечено значимое объективное клиническое улучшение, которое не потребовало применения дальнейшей системной АБТ. В 1-й группе, которая получала препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС, у 29 человек (96,6%) наблюдалось полное выздоровление против 28 человек (93,3%) во 2-й группе, которые получали амоксициллин + клавулановую кислоту (Амоксиклав) в форме таблеток, покрытых оболочкой. Различия не были статистически значимы (точный тест Фишера;  $p = 1,0$ ). У 1 пациента в 1-й группе и 2 па-

циентов во 2-й группе на визите 3 сохранялась гиперемия задней стенки глотки при фарингоскопии, однако пациенты чувствовали себя хорошо (рис. 1).

При оценке симптомов на 3-й день лечения все пациенты, включенные в исследование, отметили улучшение. По шкале клинического впечатления CGI-I у 11 пациентов (36,6%) в 1-й группе определили очень сильное улучшение против 9 (30,0%) во 2-й группе, сильное улучшение – у 17 (56,7%) против 20 (66,7%) пациентов соответственно. Различия между группами не были статистически значимы (критерий  $\chi^2$  Пирсона;  $p = 0,678$ ).

На 3-й день лечения боль в горле отсутствовала у 3 пациентов (10%) в 1-й группе и у 6 пациентов (20%) во 2-й группе, трудность глотания не отмечали у себя 3 пациента (10%) в 1-й группе и 4 (13,3%) – во 2-й, отечности горла не ощущали по 5 пациентов (16,7%) в обеих группах. Нормализация температуры тела к 3-му дню лечения наблюдалась у большего количества пациентов в 1-й группе (11 пациентов, 36,6%), чем во 2-й (9 пациентов, 30%). По всем четырем показателям различия между группами оказались статистически не значимы (точный тест Фишера;  $p = 0,47$ ;  $p = 1,0$ ;  $p = 1,0$ ;  $p = 0,78$  соответственно).

Сопоставимость групп сравнения по клинической эффективности подтверждена при анализе полученных данных по окончании проводимой терапии. По шкале общего клинического впечатления проводимой терапии CGI-I на 10-й день лечения (визит 3) 26 (86,7%) пациентов в 1-й группе отметили очень сильное улучшение против 27 (90,0%) во 2-й группе, однако различие не было статистически значимым (точный тест Фишера;  $p = 0,72$ ). Все остальные пациенты в группах отметили сильное улучшение. Боль в горле отсутствовала у 29 (96,7%) пациентов в 1-й группе и у 30 (100%) пациентов – во 2-й группе (точный тест Фишера;  $p = 1,0$ ), трудности при глотании и отечности горла не отмечали у себя все пациенты в обеих группах. Температура тела к 10-му дню лечения нормализовалась у всех больных.

Динамика болевого синдрома, чувства опухания горла, затруднения при глотании и температуры тела за все время лечения по данным дневников самонаблюдения представлена на рис. 2.

По результатам дисперсионного анализа (смешанная модель ANOVA) оказалось, что день лечения (внутригрупповой фактор) значимо влиял на симптоматику ( $p < 0,001$  по всем показателям), а группа лечения (межгрупповой фактор) не влияла ( $p = 0,32$ ;  $p = 0,6$ ;  $p = 0,9$ ;  $p = 0,2$  соответственно). Значимого взаимодействия между факторами также не было. Таким образом, все пациенты в обеих группах отмечали положительную динамику симптомов на фоне системной АБТ в течение 10 дней.

Высокая комплаентность назначенному режиму антибиотикотерапии – это не только залог высокой ее эффективности, но и важное условие снижения риска развития антибиотикорезистентности [18]. При анализе приверженности проводимой терапии по опроснику Мориски–Грина высокая приверженность терапии наблюдалась у 23 пациентов (76,7%) в 1-й группе и 24 (80%) – во 2-й. Средняя приверженность терапии отмечена у 7 (23,3%) пациентов в 1-й группе и 5 (16,7%) – во 2-й. У 1 пациента во 2-й группе была низкая приверженность терапии. Пациент объяснил это тем, что невнимательно относился ко времени приема препарата и иногда забывал взять препарат из-за суточного графика работы. Разница между группами не была статистически значимой (критерий  $\chi^2$  Пирсона;  $p = 0,5$ ).

Обращает на себя внимание хорошая переносимость препаратов сравнения. Серьезных НЯ во время исследова-

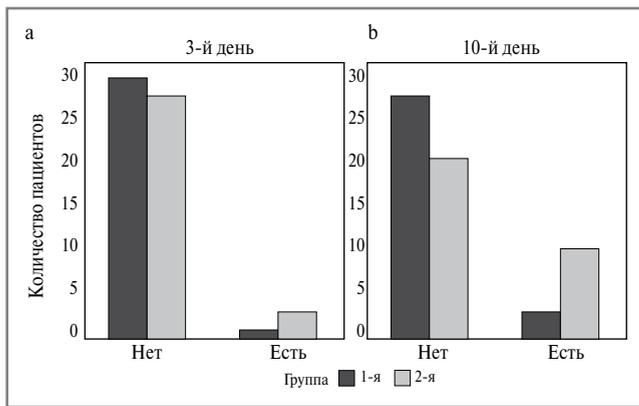


Рис. 3. Количество пациентов с зарегистрированными НР на фоне проводимой терапии на визитах 2 (a) и 3 (b).

Fig. 3. The number of patients with reported ADRs during therapy at visits 2 (a) and 3 (b).

ния не зарегистрировано. При оценке частоты НР у пациентов во время приема АБТ в течение 10 дней (рис. 3) отмечено, что в 1-й группе к 3-му дню терапии НР наблюдались у 1 пациента (3,3%), во 2-й группе – у 3 испытуемых (10%). Разница не была статистически значима (точный тест Барнарда для таблиц сопряженности  $2 \times 2$ ;  $p=0,417$ ). К 10-му дню лечения в 1-й группе, получавшей препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в диспергируемой форме (ДФ), выявлена достоверно более низкая частота НР, чем при приеме амоксициллина с клавулановой кислотой в таблетках, покрытых оболочкой. В 1-й группе НР встречались в 3 случаях (10%), а во 2-й группе – в 10 (33,3%) – у каждого 3-го пациента (см. рис. 3). Данная разница достигла уровня статистической значимости 0,05 (точный тест Барнарда для таблиц сопряженности  $2 \times 2$ ;  $p=0,03$ ).

Во всех случаях степень тяжести НР, связанных с приемом АБП, к 3-му дню лечения была легкая и не требовала отмены лечения. К 10-му дню лечения у 2 пациентов в 1 и 2-й группах и 2 пациентов во 2-й группе наблюдались НР средней степени тяжести в виде послабления стула (диареи), вероятно, связанные с приемом исследуемого препарата, но не потребовавшие отмены терапии.

Таким образом, за весь период наблюдения в 1-й группе пациентов НР были только в виде послабления стула (диареи до 5–6 раз в сутки) у 3 (10%) пациентов. У 1-го пациента диарея легкой степени возникла с 1-го дня приема препарата, у 2 и 3-го пациентов – соответственно на 5 и 8-й день приема препарата. Во 2-й группе пациентов НР в виде диареи наблюдались у 6 (20%) пациентов, у 4 (13%) пациентов отмечалась кожная реакция легкой степени по типу крапивницы, при этом у 2 пациентов расценили данную реакцию как аллергическую. Никто из пациентов не прекратил прием АБП и дополнительно не принимал антигистаминные препараты. В 1-й группе кожных реакций, в том числе в виде крапивницы, во время приема АБП не наблюдалось (рис. 4).

Различия в частоте НР в группах сравнения могут быть связаны с ЛФ АБП. Для действующего вещества амоксициллина + клавулановой кислоты характерны такие НР, как диарея, кандидоз, сыпь. В связи с этим ДФ препарата является перспективным вариантом терапии, так как она способствует быстрому и максимальному всасыванию действующего вещества в верхних отделах тонкого кишечника, что обеспечивает более высокие и стабильные концентрации в крови и минимизирует воздействие на микрофлору кишечника, снижая количество НР [6].

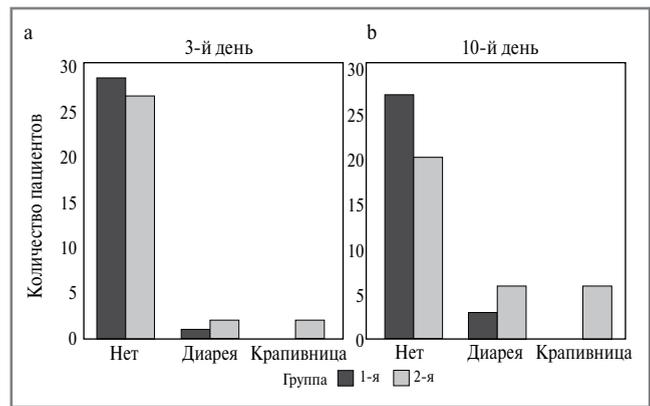


Рис. 4. Распределение НР в группах пациентов по типам на 3-й (a) и 10-й (b) день терапии (визиты 2 и 3).

Fig. 4. Distribution of ADRs in patient groups by type on day 3 (a) and day 10 (b) of treatment (visits 2 and 3).

## Заключение

ОТФ является распространенной патологией в клинической практике, оказывающей значительное влияние на самочувствие и повседневную жизнедеятельность пациентов. Более того, ОТФ опасен возникновением осложнений, которые могут привести не только к инвалидности пациента, но и к летальному исходу. Выбор АБП обусловлен чувствительностью возбудителя, скоростью наступления эффекта, благоприятным фармакокинетическим профилем, прежде всего для тканевого распределения, а также безопасностью и удобством применения. Амоксициллин с клавулановой кислотой является эффективным антибиотиком пенициллинового ряда для лечения острых и рецидивирующих форм ОТФ.

Результаты проведенного исследования по сравнению эффективности и безопасности препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме ДТ и амоксициллина с клавулановой кислотой в таблетках, покрытых пленочной оболочкой (Амоксиклав), позволяют сделать следующие выводы:

- препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в ДФ обладает высокой эффективностью в лечении ОТФ, сопоставимой с препаратом Амоксиклав (амоксициллин с клавулановой кислотой) в таблетках, покрытых оболочкой;
- применение препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС сопровождалось более быстрым клиническим регрессом в отличие от препарата сравнения по данным динамики снижения температуры тела;
- препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в ДФ характеризуется высоким уровнем приверженности пациентов терапии на всем протяжении его приема;
- препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в ДФ имеет достоверно более благоприятный профиль безопасности по сравнению с препаратом в простой таблетированной форме по частоте развития НР (диареи и кожной сыпи).

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат  
АБТ – антибактериальная терапия  
ВАШ – визуально-аналоговая шкала  
ДТ – диспергируемая таблетка  
ДФ – диспергируемая форма  
ЛФ – лекарственная форма  
НР – нежелательная реакция

НЯ – нежелательное явление  
ОТФ – острый тонзиллофарингит  
ТФ – тонзиллофарингит  
CGI-I – Clinical Global Impression – Improvement, оценка общего клинического впечатления от лечения  
DSS – Difficulty Swallowing Scale, оценка трудности при глотании  
SWOTS – Swollen Throat Scale, оценка отечности (опухания) горла

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Furuncuoglu Y, Saglam F, Kutluhan A. Acute exudative tonsillitis in adults: The use of the Centor score and some laboratory tests. *Turk J Med Sci.* 2016;46(6):1755-9. DOI:10.3906/sag-1510-93
- Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации: утв. Министерством здравоохранения РФ / Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М. 2021 [Ostryi tonzillit i faringit (Ostryi tonzillofaringit). Klinicheskie rekomendatsii: utv. Ministerstvom zdavookhraneniia RF / Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации: утв. Министерством здравоохранения РФ / Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М. 2021 [Khronicheskii tonzillit. Klinicheskie rekomendatsii: utv. Ministerstvom zdavookhraneniia RF / Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Выбор антибиотика при обострении тонзиллита. *Медицинский совет.* 2015;15:40-3 [Karpishchenko SA, Kolesnikova OM. Antibiotic of choice for exacerbation of tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(15):40-3 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-15-40-3
- Колесникова О.М., Карпищенко С.А., Легкова Ю.В. Противовоспалительная терапия заболеваний глотки. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):53-9 [Kolesnikova OM, Karpishchenko SA, Legkova YuV. Anti-inflammatory therapy of throat diseases. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):53-9 (in Russian)]. DOI:10.33848/foliorl23103825-2019-25-3-53-9
- Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64:3-4 [Zyryanov SK, Baybulatova EA. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibiotic therapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64:3-4 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2019-10020
- Cortvriendt WR, Verschoor JSC, Hespel W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung.* 1987;37(8):977-9. PMID:3675699
- Таточенко В.К., Бакрадце М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2014;(1):62-7 [Tatochenko V, Bakradze M, Khokhlova T, Rogova O. Rational antibiotic therapy of respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(1):62-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-1-62-67
- Sánchez Navarro A. New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: A pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(11):1097-15. DOI:10.2165/00003088-200544110-00001
- Отит средний острый. Клинические рекомендации: утв. Министерством здравоохранения РФ / Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М. 2021 [Otit srednii ostryi. Klinicheskie rekomendatsii: utv. Ministerstvom zdavookhraneniia RF / Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Amoxicillin Dispersible Tablets: Market and Supply Update. UNICEF Supply Division. May 2018. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/511/file/amoxicillin-dispersible-tablets-market-and-supply-update.pdf>. Accessed: 02/26/2024.
- Перечень взаимозаменяемых препаратов, 2022. Режим доступа: <https://base.garant.ru/73355325/> Ссылка активна на 26.02.2024 [List of interchangeable drugs, 2022. Available at: <https://base.garant.ru/73355325/> Accessed: 02/26/2024 (in Russian)].
- Mclsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ.* 1998;158(1):75-83. PMID:9475915
- Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet.* 1974;304:1127-31. DOI:10.1016/s0140-6736(74)90884-8
- Schachtel B, Aspley S, Shephard A, et al. Utility of the sore throat pain model in a multiple-dose assessment of the acute analgesic flurbiprofen: A randomized controlled study. *Trials.* 2014;15:263. DOI:10.1186/1745-6215-15-263
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007
- Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: Applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry.* 2007;4(7):28-37. PMID:20526405
- Вёрткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю. Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами. *Лечащий врач.* 2022;9(25):61-4 [Vertkin AL, Shamuilova MM, Knorrning GYu. Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties. *Lechaschi Vrach.* 2022;(9):61-4 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2022.25.9.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилон для профилактики COVID-19

А.У. Сабитов<sup>1</sup>, Д.А. Лиознов<sup>2,3</sup>, К.В. Жданов<sup>4</sup>, Е.П. Тихонова<sup>5</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>6</sup>, П.В. Сорокин<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup>ООО «Фармавирон», Новоуральск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность препарата риамилон в качестве медикаментозной профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых лиц, постоянно контактировавших с больными COVID-19 в условиях совместного проживания.

**Материалы и методы.** В исследование включены 750 взрослых участников, совместно проживающих с больными с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции COVID-19, имеющих на исходном уровне отрицательный результат теста на вирус SARS-CoV-2, соответствующих критериям включения, невключения и исключения, подписавших добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

**Результаты.** Установлены эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения препарата риамилон для профилактики COVID-19 среди лиц, контактировавших с больными COVID-19 в условиях семейного очага инфекции.

**Заключение.** В результате многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования установлена эффективность препарата риамилон для профилактики COVID-19. Показано, что относительный риск заболевания в группе, принимавшей с целью профилактики риамилон, был на 88,96% меньше, чем в группе контроля. На основании полученных результатов клинического исследования в октябре 2023 г. Минздрав России одобрил включение нового показания (профилактика инфекции COVID-19) в инструкции по медицинскому применению препарата риамилон (торговое наименование – Триазавирин®).

**Ключевые слова:** COVID-19, риамилон, профилактика

**Для цитирования:** Сабитов А.У., Лиознов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилон для профилактики COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(3):280–285. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202652

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, согласно действующим временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение

новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», включает неспецифические и специфические мероприятия.

Неспецифическая профилактика подразумевает мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, перечень которых определяется текущей

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сорокин Павел Владимирович** – канд. фарм. наук, вед. науч. сотр. ООО «Фармавирон».  
E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

✉ **Pavel V. Sorokin.** E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com;  
ORCID: 0000-0002-1477-8521

**Сабитов Алебай Усманович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ

**Alebai U. Sabitov.** ORCID: 0000-0003-0858-9529

**Лиознов Дмитрий Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»

**Dmitry A. Lioznov.** ORCID: 0000-0003-3643-7354

**Жданов Константин Валерьевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ДНКЦИБ

**Konstantin V. Zhdanov.** ORCID: 0000-0002-3697-1874

**Тихонова Елена Петровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

**Elena P. Tihonova.** ORCID: 0000-0001-6466-9609

**Эсауленко Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ

**Elena V. Esaulenko.** ORCID: 0000-0003-3669-1993

## Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19

Alebai U. Sabitov<sup>1</sup>, Dmitry A. Lioznov<sup>2,3</sup>, Konstantin V. Zhdanov<sup>4</sup>, Elena P. Tihonova<sup>5</sup>, Elena V. Esaulenko<sup>6</sup>, Pavel V. Sorokin<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>7</sup>LLC «Pharmaviron», Novouralsk, Russia

### Abstract

**Aim.** Evaluation of the efficacy and safety of riamilovir as a drug for the prevention of coronavirus infection (COVID-19) in adults who have constant contact with COVID-19 patients as a result of living together.

**Materials and methods.** The study included 750 adult participants living with patients with confirmed polymerase chain reaction method COVID-19, who had a negative polymerase chain reaction result for the SARS-CoV-2 virus at the initial level, met the criteria for inclusion, non-inclusion and exclusion, and signed a voluntary informed consent to participate in a clinical trial.

**Results.** The efficacy, good tolerability and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19 infection among people who have come into contact with COVID-19 patients in a family focus of infection have been established.

**Conclusion.** As a result of a multicenter randomized double-blind clinical trial, the effectiveness of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19 infection was established. It was shown that the relative risk of disease in the group taking riamilovir for prophylaxis was 88.96% lower than in the control group. Based on the results of a clinical trial, in October 2023 Ministry of Health of the Russian Federation approved the inclusion of a new indication (prophylaxis of COVID-19 infection) in the instructions for the medical use of the drug riamilovir (trade name – Triazavirin®).

**Keywords:** COVID-19, riamilovir, prophylaxis

**For citation:** Sabitov AU, Lioznov DA, Zhdanov KV, Tihonova EP, Esaulenko EV, Sorokin PV. Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2024;96(3):280–285. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202652

эпидемической ситуацией. К ним относятся ранняя диагностика и активное выявление инфицированных (в том числе с бессимптомными формами), соблюдение индивидуальных и коллективных санитарно-гигиенических мер предупреждения распространения вирусных инфекций – ВИ, в частности дистанции между людьми, правил личной гигиены, самоизоляция и др.

Для специфической профилактики COVID-19 в России применяют следующие зарегистрированные вакцины: комбинированные векторные (Гам-КОВИД-Вак, Гам-КО-ВИД-Вак-Лео), коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная (КовиВак), субъединичная рекомбинантная (Коввасэл) и иные [1].

Однако использование любой из доступных в настоящее время вакцин против COVID-19 имеет свои ограничения и особенности:

1) снижение эффективности вакцин по причине естественной эволюции возбудителя. Так, эффективность вакцины Novavax против исходного штамма вируса SARS-CoV-2 составляет 95,6%, против штамма B.1.1.7 (более заразной линии вируса, выявленной в Великобритании) – 85,6%, против южноафриканского штамма возбудителя COVID-19 – только 60%. Нейтрализующая активность сывороток против варианта SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) по сравнению с эталонным вариантом Wuhan D614G (B.1) у лиц, вакцинированных Спутником V или BNT162b2, снижена в 8,1 раза в группе вакцинированных Спутником V, в 21,4 раза – в группе вакцинированных BNT162b2 [2];

2) ограниченный реальный срок действия иммунизации. Так, для вакцины Гам-КОВИД-Вак реальный срок действия составляет 13±2 мес, а для Pfizer/BioNTech – 4–5 мес;

3) реактогенность некоторых вакцин и возможность формирования иммунного ответа к вектору, который будет препятствовать эффективности проведения повторной иммунизации;

4) невозможность обеспечения оптимальных сроков вакцинации и охвата населения прививками;

5) логистические проблемы, связанные с необходимостью создания определенных условий хранения и применения вакцин (обеспечение холодовой цепи). Например, вакцину Pfizer/BioNTech необходимо хранить при -70°C, а mRNA-273 Moderna – при -20°C. Имеются и другие особенности [3].

Важно отметить, что вирус SARS-CoV-2, как и вирус гриппа, характеризуется высоким уровнем изменчивости, обусловленной накоплением множества точечных мутаций. Подобная вариабельность свойств вируса приводит к тому, что меры, направленные на борьбу с возбудителем, требуют регулярной корректировки, что в первую очередь касается штаммового состава вакцин. Так, совещания по выбору штаммов-кандидатов в состав вакцин проводят 2 раза в год, однако даже под постоянным круглогодичным надзором за гриппом в глобальном масштабе Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не всегда успевает отследить изменчивость вирусов, которая иногда проявляется скачкообразно. В результате неверного выбора штаммов эффективность современных гриппозных вакцин в некоторые годы резко падала. Так, за последние 10 лет наиболее часто отмечается несоответствие между штаммами, введенными в состав вакцин, и штаммами, циркулирующими в эпидемический сезон. Несоответствие по компоненту А (H3N2) приводило к тому, что в сезон доминирования вирусов данного подтипа эффективность гриппозных вакцин резко снижалась [4].

Минздрав России приказом от 12 декабря 2023 г. внес изменения в календарь вакцинации по эпидпоказаниям, согласно которым вакцинация от COVID-19 теперь предусмотрена лишь для уязвимых категорий, таких как:

- лица старше 18 лет, ранее не болевшие и/или не привитые против COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2;
- лица в возрасте 60 лет и старше;

- лица с хроническими заболеваниями и лица с первичными или вторичными иммунодефицитами [5].

Приведенный приказ вступит в силу с 1 сентября 2024 г. и будет действовать в течение 6 лет. Важно отметить, что первый из перечисленных пунктов в принципе лишает возможности пройти вакцинацию большинству населения страны, т.к. с большой долей вероятности можно предположить, что практически каждый человек столкнулся с COVID-19 за минувшие 3 года (либо переболел, либо был вакцинирован во время «локдауна», когда было невозможно перемещаться без действующего сертификата о вакцинации от COVID-19).

На фоне снятия практически всех ограничений продолжают распространяться новые штаммы SARS-CoV-2, отмечается рост случаев госпитализаций и поступлений в отделения интенсивной терапии больных COVID-19. Так, специалисты ВОЗ в рамках комплексного дозорного эпиднадзора Глобальной системы эпиднадзора за гриппом и ответных мер (GISRS) отмечают, что процент положительных результатов анализов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 составил около 10% по состоянию на 4 февраля 2024 г. Во всем мире число новых случаев COVID-19 увеличилось на 4% за 28-дневный период с 11 декабря 2023 по 7 января 2024 г. по сравнению с предыдущим 28-дневным периодом, составив более 1,1 млн. Число новых случаев смерти от COVID-19 составило 8700. По состоянию на 7 января 2024 г. во всем мире зарегистрировано более 774 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 7 млн смертельных исходов. С 11 декабря 2023 по 7 января 2024 г. число новых госпитализаций из-за COVID-19 и поступлений в отделения интенсивной терапии в целом увеличилось на 40 и 13%, составив более 173 тыс. и 1900 госпитализаций соответственно. Во всем мире штамм JN.1 является наиболее распространенным вариантом, вызывающим интерес (VOI). В настоящее время о нем сообщает 71 страна, т.к. на его долю приходилось около 66% случаев на 52-й неделе по сравнению с 25% на 48-й [6].

В России за 7-ю неделю 2024 г. (с 12 по 18 февраля) госпитализированы 3215 человек. Количество госпитализаций увеличилось в сравнении с предшествующей неделей на 1,2%. Рост числа госпитализаций произошел в 35 субъектах РФ, в том числе в 12 регионах он был больше, чем в среднем по России. Показатель заболеваемости COVID-19 за прошедшую неделю на 100 тыс. населения составил 19,3, увеличившись в сравнении с предыдущей неделей на 2,6%. Рост заболеваемости отмечен в 42 субъектах РФ, в том числе в 10 регионах установлено превышение среднероссийских показателей. Умерли за неделю 106 человек [7].

Генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус в своем выступлении 17 января 2024 г. в ходе сессии «Подготовка к болезни X» Всемирного экономического форума отметил, что следует готовиться к новым чрезвычайным ситуациям в сфере здравоохранения, и вопрос заключается не в том, случится ли новая пандемия или нет, а в том, когда это произойдет, соответственно, готовиться к следующей пандемии нужно уже сейчас, а не тогда, когда она уже разразится.

Приведенные данные говорят о продолжении циркуляции и дальнейшем развитии COVID-19, следовательно, важно расширять арсенал профилактических средств, в том числе медикаментозных, повышать эффективность до- и постконтактных технологий профилактики, для того чтобы максимально защитить население перед новыми возможными вызовами в виде не только новых штаммов SARS-CoV-2, но и других вирусных агентов.

Одним из перспективных медикаментозных препаратов с прямым противовирусным действием, ранее дока-

завшим широкий спектр противовирусной активности в рамках многоцентровых рандомизированных клинических исследований, а также при проведенных пострегистрационных наблюдениях в условиях реальной клинической практики [8–22], является риамилловир – синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина), представитель нового семейства противовирусных средств – азолоазинов.

Помимо лечебного применения препарат риамилловир зарекомендовал себя как эффективное профилактическое средство в отношении различных ВИ, таких как грипп [23], клещевой энцефалит [24], COVID-19, как в условиях реальной клинической практики в России [25], так и за рубежом [26, 27]. В результате проведенных исследований установлены высокая эффективность и безопасность профилактического применения препарата риамилловир, в том числе в отношении COVID-19. Накопленный опыт профилактического применения препарата риамилловир позволил получить разрешение Минздрава России провести полномасштабные многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования препарата риамилловир (торговое наименование – Триазавирин®) в отношении профилактики COVID-19.

**Цель клинического исследования** – оценить эффективность и безопасность препарата риамилловир в качестве медикаментозной профилактики инфекции COVID-19 у взрослых лиц, постоянно контактировавших с больными COVID-19 в условиях совместного проживания.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 750 взрослых контактных лиц без признаков ОРВИ и с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 на момент включения, совместно проживающих с больными COVID-19, имевшими клинические проявления и лабораторное подтверждение (ПЦР).

Включение добровольцев проводили с июля по декабрь 2022 г. в 10 клинических центрах, включая ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ», СПб ГБУЗ «Николаевская больница», ГБУЗ ЛО «Кировская МБ» и др. Протокол двойного слепого исследования одобрен локальными этическими комитетами центров. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

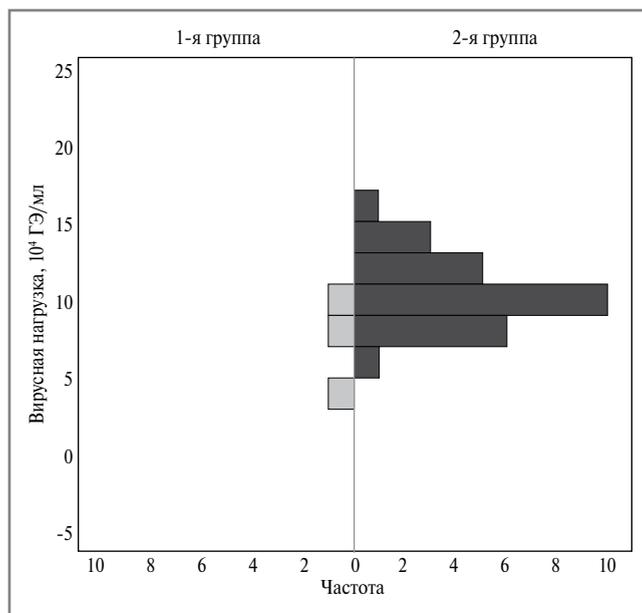
При рандомизации методом конвертов сформировали 2 группы по 375 человек: добровольцы, вошедшие в 1-ю группу (основную), принимали риамилловир, во 2-й группе (контрольной) – плацебо.

Препарат риамилловир и плацебо назначали по 1 капсуле 250 мг в день в течение 10 дней.

Исследование состояло из периода скрининга длительностью не более 1 дня и периода вмешательства (профилактический прием препаратов) длительностью 10 дней.

Оценку профилактической эффективности препаратов проводили на основе анализа первичных и вторичных конечных точек. Первичной конечной точкой стало число случаев лабораторно подтвержденной COVID-19 с симптомами и без симптомов среди контактных лиц в течение 28 дней со дня начала приема препарата исследования. Вторичные конечные точки включали следующие показатели:

- 1) доля участников с развитием манифестных форм COVID-19 в течение 28 дней со дня начала приема препарата исследования;
- 2) доля участников с лабораторно подтвержденными бессимптомными случаями COVID-19 в течение 28 дней со дня начала приема препарата исследования;



**Рис. 1. Гистограмма УВН у лиц с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 при диагностировании по группам.**

**Fig. 1. Histogram of viral load in persons with confirmed COVID-19 when diagnosed of groups.**

- уровень вирусной нагрузки (УВН) у лиц с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19;
- продолжительность симптомов при клинически манифестных формах лабораторно подтвержденной инфекции COVID-19;
- время, прошедшее от начала приема препарата до подтверждающего COVID-19 результата ПЦР.

Оценку безопасности проводили на основании анализа частоты возникновения всех нежелательных явлений, динамики лабораторных и инструментальных показателей у всех участников, принявших хотя бы 1 раз препарат. В качестве конечных точек выбраны:

- частота и клиническая выраженность нежелательных реакций (НР)/серьезных НР/серьезных непредвиденных НР в группе участников;
- анализ НР/серьезных НР/серьезных непредвиденных НР, в том числе клинически значимых отклонений от исходных (на дату скрининга) показателей лабораторных и инструментальных анализов.

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

## Результаты

Все 750 добровольцев благополучно завершили исследование.

Анализ по первичной точке продемонстрировал, что участники, принимавшие с профилактической целью риамиловир (основная группа), статистически значимо (3 и 375 человек соответственно; точный критерий Фишера  $p < 0,0001$ ) отличались от контрольной группы по числу случаев лабораторно подтвержденной COVID-19 с симптомами и без симптомов в течение 28 дней со дня начала приема препарата исследования. Относительный риск заболевания в основной группе, рассчитанный на основе оценочной доли, на 88,96% меньше, чем в контрольной группе.

Лабораторно подтвержденных бессимптомных случаев COVID-19 в течение 28 дней со дня начала приема препарата ни в одной из сравниваемых групп не выявлено. Однако сравниваемые группы статистически значимо различались по доле участников с возникновением клинически манифестных форм COVID-19 в течение 28 дней со дня начала приема препарата: в основной группе их доля составила 0,8%, а в контрольной – 6,9% (точный критерий Фишера  $p < 0,0001$ ). Соответственно, показана клинически значимая разница между группами (не менее 60%) и доказана гипотеза превосходства препарата риамиловир над плацебо.

Важно обратить внимание не только на число заболевших в ходе профилактического приема препаратов в семейном очаге, но и на скорость заболевания участника исследования на фоне постоянного контакта с источником ВИ (больным человеком). Так, во 2-й группе контактный доброволец заболел с положительным результатом ПЦР уже на 3-й день, а в 1-й группе, принимавшей риамиловир, – на 9-й. Следовательно, по времени, прошедшему от начала приема препарата до получения положительного результата ПЦР, группы статистически значимо различались (согласно анализу выживаемости Каплана–Мейера, критерий лог-ранк  $p = 0,000013$ ).

В ходе исследования установлен более высокий УВН у заболевших во 2-й группе, достигающий до  $17 \times 10^4$  ГЭ/мл, тогда как в 1-й группе – до  $10 \times 10^4$  ГЭ/мл (рис. 1). Данный факт связан с тем, что при профилактическом применении препарата риамиловир даже в случаях возникновения заболевания УВН оставался на низких значениях, что обусловлено механизмом противовирусной активности, связанной с ингибированием синтеза вирусных РНК в организме. Данный факт подтверждают и установленная выраженность, продолжительность симптомов у заболевших в 1-й группе.

Анализ частоты и продолжительности симптомов при развитии клинически манифестных форм COVID-19 показал, что у пациентов в 1-й группе заболевание проявилось развитием 2 симптомов и непродолжительным временем их проявления (до 4 сут). Во 2-й группе заболевание сопровождалось развитием 8 симптомов, включая лихорадку, затрудненное дыхание, кашель, головную боль и иные, а также большей длительностью их проявления (до 7 сут). Остальные 6 симптомов у пациентов в 1-й группе (принимавших риамиловир) не проявлялись, в отличие от контрольной группы, а 2 симптома (насморк и боль в горле), которые присутствовали в обеих группах, показали отсутствие значимых различий (критерий Манна–Уитни).

Таким образом, применение препарата риамиловир в качестве профилактического средства от COVID-19 при постоянном контакте с больным человеком превосходит контрольную группу по таким параметрам, как меньшее (на порядок) число заболевших, существенно более длительное профилактическое окно, меньший УВН и, соответственно, менее выраженная клиническая картина заболевания.

В период проведения клинического исследования серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Различий в уровне клинически значимых отклонений от референсных значений показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и электрокардиограммы между группой пациентов, принимавших препарат риамиловир, и контрольной группой пациентов (плацебо) не выявлено.

## Заключение

В результате проведенного анализа эффективности препарата при профилактике COVID-19 у взрослых, контактировавших в условиях совместного проживания с

больными COVID-19, подтверждена основная гипотеза о превосходстве препарата риамилловир при однократном приеме капсулы 250 мг в день в течение 10 дней по сравнению с плацебо. Относительный риск заболевания у получавших риамилловир на 88,96% меньше, чем в группе больных, принимавших плацебо.

Препарат риамилловир в суточной дозе 250 мг на протяжении 10 дней не отличается по безопасности от плацебо.

На основании полученных результатов многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в октябре 2023 г. Минздрав России одобрил расширение показаний для применения препарата риамилловир. В инструкцию по медицинскому применению препарата (торговое наименование – Триазавирин®) включено показание: для профилактики инфекции COVID-19 у взрослых, совместно проживающих с лицом с симптомами проявлениями подтвержденной COVID-19.

Представляется целесообразным рассмотреть вопрос о включении препарата риамилловир во временные и последующие постоянные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в качестве медикаментозной профилактики COVID-19.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол двойного слепого исследования одобрен локальными этическими комитетами ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ», СПб ГБУЗ «Николаевская больница», ГБУЗ ЛО «Кировская МБ».

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committees of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Bashkir State Medical University, Nikolaevsk Hospital and Kirov Municipal Hospital.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

#### Список сокращений

ВИ – вирусная инфекция

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

НР – нежелательная реакция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УВН – уровень вирусной нагрузки

COVID-19 – коронавирусная инфекция

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 18 (26.10.2023). Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf). Ссылка активна на 12.02.2024 [Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 18 (26.10.2023). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf). Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- Retention of Neutralizing response against SARS-CoV-2 Omicron variant in Sputnik V vaccinated individuals. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.15.22269335v1>. Accessed: 12.02.2024.
- Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Вакцинация против COVID-19: возникающие вопросы и будущие перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(6):652-60 [Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Vaccination Against COVID-19: Emerging Issues and Future Prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):652-60 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1672
- Даниленко Д.М., Соминина А.А., Комиссаров А.Б., и др. Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):63-9 [Danilenko DM, Sominina AA, Komissarov AB, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Assessed at Different Stages of the Epidemic Cycle in Reducing the Frequency of Hospitalization with Influenza. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):63-9 (in Russian)]. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-5-63-69
- О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»: приказ №677н от 12.12.2023. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202401300021>. Ссылка активна на 12.02.2024 [О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. №1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок": приказ №677н от 12.12.2023. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202401300021>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- COVID-19 epidemiological update – 19 January 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---19-january-2024>. Accessed: 12.02.2024.
- В России за неделю выздоровели 27 469 человек. Режим доступа: <https://www.obъясняем.рф/stopkoronavirus/v-rossii-za-nedelyu-vyzdoroveli-27-469-chelovek>. Ссылка активна на 12.02.2024 [V Rossii za nedeliu vyzdoroveli 27 469 chelovek. Available at: <https://www.obъясняем.рф/stopkoronavirus/v-rossii-za-nedelyu-vyzdoroveli-27-469-chelovek>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):160-4 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):160-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200427

9. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13-7 [Tokin II, Zubkova TG, Drozdova YuV, Lioznov DA. Experience of etiotropic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. *Infektsionnye bolezni*. 2019;17(4):13-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-13-17
10. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):40-7 [Sologub TV, Tokin II, Midikari AS, Tsvetkov VV. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infektsionnye bolezni*. 2017;15(3):40-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2017-3-40-47
11. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В., и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):215-23 [Tikhonova EP, Kuz'mina TYu, Andronova NV, et al. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):215-23 (in Russian)].
12. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):20-6 [Kasianenko KV, Lvov NI, Maltsev OV, Zhdanov KV. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Journal Infectology*. 2019;11(3):20-6 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26
13. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):290-4 [Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):290-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200719
14. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(7-8):27-30 [Sabitov AU, Belousov VV, Edin AS, et al. Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):27-30 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30
15. Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1171-6 [Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, et al. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1171-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201920
16. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(5-6):48-57 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):48-57 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57
17. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(5-6):58-71 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):58-71 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71
18. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(1-2):35-7 [Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SU. The Efficacy and Safety of Riamilovir in the Treatment of Patients with COVID-19. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(1-2):35-7 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37
19. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., и др. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамиловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата. *Терапевтический архив*. 2023;95(11):930-6 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, et al. Clinical efficiency and safety of riamilovir under various dosage regimens for treatment of acute respiratory viral infections in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):930-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202471
20. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Новый подход к этиотропной терапии ОРВИ у детей. *Терапевтический архив*. 2022;94(11):1295-301 [Sabitov AU, Kovtun OP, Esaulenko EV, Sorokin PV. A new approach to etiotropic therapy ARVI in children. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1295-301 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201979
21. Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Жданов К.В., и др. Опыт применения противовирусного препарата риамиловир у пациента с лихорадочной денге в Гвинейской Республике (клинический случай). *Терапевтический архив*. 2023;95(1):78-82 [Maltsev OV, Kasyanenko KV, Zhdanov KV, et al. The experience in treatment of dengue fever using antiviral drug riamilovir in the Republic of Guinea (case report). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):78-82 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.1.202054
22. Тихонова Е.П., Савченко А.А., Елистратова Т.А., и др. Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(3):61-8 [Tikhonova EP, Savchenko AA, Yelistratova TA. The effect of etiotropic therapy on the formation of immune disorders in patients with COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(3):61-8 (in Russian)].
23. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., и др. Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). *Антибиотики и Химиотерапия*. 2010;55(9-10):25-8 [Loginova SYa, Borisevich SV, Maksimov VA, et al. Triazavirin Prophylactic Efficacy Against Influenza Virus A (H5N1). *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2010;55(9-10):25-8 (in Russian)].
24. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., и др. Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2015;60(5-6):8 [Loginova SYa, Borisevich SV, Rusinov VL, et al. Investigation of Prophylactic Efficacy of Triazavirin Against Experimental Forest-Spring Encephalitis on Albino Mice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(5-6):8 (in Russian)].
25. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). *Терапевтический архив*. 2021;93(4):435-9 [Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SYu. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):435-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200751
26. Тришкин Д.В., Куандыков М.Г., Азаров И.И., и др. Опыт организации работы врачебно-сестринских бригад сводного отряда Вооруженных Сил Российской Федерации в Итальянской Республике под руководством врачей-эпидемиологов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;4:96-102 [Trishkin DV, Kuandykov MG, Azarov II, et al. Experience in organizing the work of doctor-nurse teams Russian Federation's Armed Forces in the Italian Republic under the supervision of medical epidemiologists. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2021;4:96-102 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.4.96-102
27. Горенчук А.Н., Жоголев С.Д., Кузин А.А., и др. Способ экстренной профилактики COVID-19 и других острых болезней органов дыхания в воинских коллективах. От теории саморегуляции к мировой самоизоляции: современные вызовы эпидемиологической науке и практике: сб. ст. Всероссийской межведомственной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения акад. В.Д. Белякова (10–11 ноября 2022). СПб. 2022 [Gorenchuk AN, Zhogolev SD, Kuzin AA, et al. Sposob ekstretnoi profilaktiki COVID-19 i drugikh ostrykh boleznei organov dykhaniia v voinskiikh kolektivakh. Ot teorii samoregulatsii k mirovoi samoioliatsii: sovremennye vyzovy epidemiologicheskoi nauke i praktike: sb. st. Vserossiiskoi mezhdostmvennoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posviashchennoi 100-letiiu so dnia rozhdeniia akad. V.D. Beliakova (10–11 noiabria 2022). Saint Petersburg. 2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Особенности течения сахарного диабета 2-го типа и его фармакотерапии у амбулаторных пациентов

Ю.Г. Самойлова<sup>1</sup>, Д.В. Подчиненова<sup>2</sup>, М.В. Матвеева<sup>1</sup>, О.А. Олейник<sup>1</sup>, А.Е. Станкова<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>2,3</sup>, А.А. Мазурина<sup>2</sup>, Ю.Д. Пак<sup>4</sup>, М.И. Харахулах<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) остается самым распространенным типом СД и ассоциирован с инвалидирующими осложнениями, снижением качества и продолжительности жизни. Ключевым способом борьбы с ними остается удовлетворительный контроль за углеводным обменом.

**Цель.** Ретроспективный анализ состояния углеводного обмена (по уровню гликированного гемоглобина – HbA<sub>1c</sub>), распространенности осложнений, особенностей сахароснижающей (ССТ) и сопутствующей терапии среди пациентов с СД 2.

**Материалы и методы.** Проведен анализ половозрастных характеристик, достигнутого уровня HbA<sub>1c</sub>, осложнений СД, ССТ и сопутствующей терапии по данным амбулаторных карт пациентов, находящихся на диспансерном учете в Томской областной клинической больнице.

**Результаты.** Проанализировано 546 амбулаторных медицинских карт пациентов с СД 2, среди которых было 39,6% мужчин ( $n=216$ ) со стажем СД 2 8,0 года [3,0; 13,0], медиана возраста 64,0 года [54,5; 71,0] и 60,4% женщин ( $n=330$ ), стаж СД 2 – 10,0 года [5,0; 15,0], медиана возраста 70,0 года [63,0; 75,0]. Достигнутый уровень HbA<sub>1c</sub> у мужчин составил 7,6% [6,3; 9,0], у женщин – 7,4% [6,4; 9,1]. 19,4% мужчин и 13,6% женщин имели отягощенный анамнез по СД 2. По данным анамнеза 6,5% мужчин ( $n=14$ ) и 3% женщин ( $n=10$ ) с СД 2 имели перенесенный инсульт, а инфаркт миокарда – 12% ( $n=26$ ) и 1,5% ( $n=5$ ) соответственно. Среди проанализированных амбулаторных карт пациентов с СД 2 у 18,5% мужчин ( $n=40$ ) и 12,4% женщин ( $n=41$ ) выявлена диабетическая нефропатия. Диабетическая ретинопатия зарегистрирована у 9,3% ( $n=20$ ) мужчин и 4,2% ( $n=14$ ) женщин. Диабетические макроангиопатии выявлены у мужчин в 29,6% ( $n=64$ ) случаев и в 9,7% ( $n=32$ ) – у женщин. Среди других хронических осложнений СД зарегистрирована диабетическая нейроостеоартропатия у 1% ( $n=2$ ) мужчин и 3% ( $n=10$ ) женщин, диабетическая полинейропатия – у 25% ( $n=54$ ) мужчин и 21,5% ( $n=71$ ) женщин соответственно. Диабетическая стопа диагностирована у мужчин в 1,9% ( $n=4$ ) случаев и в 1,8% ( $n=6$ ) – у женщин. Среди сопутствующей патологии ожирение установлено у 45,4% ( $n=88$ ) мужчин и 69,1% ( $n=228$ ) женщин, дислипидемия – у 10,2% ( $n=22$ ) и 10,6% ( $n=35$ ), гипертоническая болезнь – у 39,8% ( $n=86$ ) и у 32,6% ( $n=108$ ) соответственно. Диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени» верифицирован у 3,7% мужчин ( $n=7$ ) и у 1,8% женщин ( $n=6$ ), хроническая сердечная недостаточность – у 7,4% мужчин ( $n=16$ ) и 2,4% женщин ( $n=8$ ), состоящих на учете по поводу СД 2. В 4,1% ( $n=23$ ) случаев пациентам назначена диетотерапия, 48,3% ( $n=263$ ) – монотерапия и 47,6% ( $n=260$ ) – комбинированная терапия СД 2. В качестве монотерапии СД 2 наиболее часто используют метформин – в 36,1% ( $n=197$ ) случаев, далее следуют инсулин – в 6,9% ( $n=38$ ), производные сульфонилмочевины – в 2,7% ( $n=15$ ). Среди комбинированной ССТ наиболее часто использовали сочетание метформина и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (13,9%).

**Заключение.** Анализ сложившейся в диабетологической службе ситуации позволит выявить слабые и сильные стороны, что необходимо для оптимизации существующих терапевтических подходов в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, фармакотерапия, осложнения сахарного диабета

**Для цитирования:** Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Матвеева М.В., Олейник О.А., Станкова А.Е., Кудлай Д.А., Мазурина А.А., Пак Ю.Д., Харахулах М.И. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа и его фармакотерапии у амбулаторных пациентов. Терапевтический архив. 2024;96(3):286–291. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202651

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Подчиненова Дарья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: darvas\_42@mail.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ

Олейник Оксана Алексеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ

Станкова Анастасия Евгеньевна – ординатор 2-го года обучения ФГБОУ ВО СибГМУ

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. фармакогнозии и промышленной фармации фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Мазурина Анастасия Антоновна – студентка V курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ Daria V. Podchinenova. E-mail: darvas\_42@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6212-4568

Luliia G. Samoiloa. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Oxana A. Oleynik. ORCID: 0000-0002-2915-384X

Anastasia E. Stankova. ORCID: 0009-0003-0481-2751

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Anastasiia A. Mazurina. ORCID: 0009-0008-4980-1489

## Features of type 2 diabetes mellitus and its pharmacotherapy in outpatients

Iuliia G. Samoilo<sup>1</sup>, Daria V. Podchinenova<sup>1</sup>, Mariia V. Matveeva<sup>1</sup>, Oxana A. Oleynik<sup>1</sup>, Anastasia E. Stankova<sup>1</sup>, Dmitry A. Kudlay<sup>2,3</sup>, Anastasiia A. Mazurina<sup>2</sup>, Iuliia D. Pak<sup>4</sup>, Marina I. Kharakhulah<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

### Abstract

**Background.** Type 2 diabetes mellitus (DM) remains the most common type of DM and is associated with disabling complications, reduced quality of life and reduced life expectancy. Satisfactory control of carbohydrate metabolism remains the key way to manage them.

**Aim.** To perform a retrospective analysis of carbohydrate metabolism (in terms of glycated hemoglobin – HbA<sub>1c</sub>), the prevalence of complications, and features of hypoglycemic and concomitant therapy in patients with type 2 DM.

**Materials and methods.** The analysis of sex and age characteristics, achieved level of HbA<sub>1c</sub>, diabetes complications, sugar-reducing and concomitant therapy according to the data of outpatient records of the patients who are on dispensary registration with an endocrinologist in the Endocrinology Department of the Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Tomsk Regional Clinical Hospital in Tomsk was carried out. **Results.** 546 outpatient medical records of patients with type 2 DM were analysed, among which there were 39.6% men (*n*=216) with a history of type 2 DM 8.0 years [3.0; 13.0], median age 64.0 years [54.5; 71.0] and 60.4% women (*n*=330), history of type 2 DM 10.0 years [5.0; 15.0], median age 70.0 years [63.0; 75.0]. The achieved HbA<sub>1c</sub> level in men was 7.6% [6.3; 9.0] and in women 7.4% [6.4; 9.1]. 19.4% of men and 13.6% of women had an aggravated history of type 2 DM. According to the history, 6.5% of men (*n*=14) and 3% of women (*n*=10) with type 2 DM had a history of stroke, and myocardial infarction 12% (*n*=26) and 1.5% (*n*=5), respectively. Among the analysed outpatient records of type 2 DM patients, 18.5% of men (*n*=40) and 12.4% of women (*n*=41) were found to have diabetic nephropathy. Diabetic retinopathy was reported in 9.3% (*n*=20) of men and 4.2% (*n*=14) of women. Diabetic macroangiopathies were detected in 29.6% (*n*=64) of males and 9.7% (*n*=32) of females. Among other chronic complications of DM, diabetic neuroosteoarthropathy was recorded in 1% (*n*=2) of males and 3% (*n*=10) of females, diabetic polyneuropathy in 25% (*n*=54) and 21.5% (*n*=71), respectively. Diabetic foot was diagnosed in 1.9% (*n*=4) of men and 1.8% (*n*=6) of women. Among comorbid pathology, obesity was diagnosed in 45.4% (*n*=88) of men and 69.1% (*n*=228) of women, dyslipidaemia in 10.2% (*n*=22) and 10.6% (*n*=35) respectively, hypertension in 39.8% (*n*=86) and 32.6% (*n*=108) of cases. The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease was verified in 3.7% of men (*n*=7) and 1.8% of women (*n*=6), chronic heart failure in 7.4% of men (*n*=16) and 2.4% of women (*n*=8) registered for type 2 DM. According to the analysed outpatient records, 4.1% (*n*=23) of patients received diet therapy, 48.3% (*n*=263) received monotherapy and 47.6% (*n*=260) received combination therapy for type 2 DM. Metformin was the most commonly used monotherapy for type 2 DM 36.1% (*n*=197), followed by insulin 6.9% (*n*=38), sulfonylurea derivatives – 2.7% (*n*=15). Combination of metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (13.9%) was the most commonly used combination therapy.

**Conclusion.** Analysis of the current situation in the diabetology service will help to identify weaknesses and strengths, which is necessary to optimise existing therapeutic approaches in accordance with current clinical recommendations.

**Keywords:** diabetes mellitus, pharmacotherapy, complications of diabetes mellitus

**For citation:** Samoilo<sup>1</sup> IuG, Podchinenova DV, Matveeva MV, Oleynik OA, Stankova AE, Kudlay DA, Mazurina AA, Pak IuD, Kharakhulah MI. Features of type 2 diabetes mellitus and its pharmacotherapy in outpatients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):286–291. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202651

### Введение

Сахарный диабет (СД) является социально значимым хроническим неинфекционным заболеванием. Глобальный доклад Всемирной организации здравоохранения о диабете показывает, что с 1980 г. число взрослых, живущих с СД, увеличилось почти в 4 раза и достигло 422 млн человек [1], а к 2045 г. ожидается увеличение числа больных СД до 693 млн человек [2].

Ситуация в Российской Федерации аналогична общемировым тенденциям: с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [3]. По данным И.И. Дедова и соавт. (2023 г.), общая численность пациентов с СД в России, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023, по данным Федерального регистра СД, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), среди которых лидирующую позицию в структуре заболеваемости составляет СД 2-го типа (СД 2) – 92,33% (4,58 млн человек) [4].

Продолжающийся рост распространенности СД влечет за собой социальные и экономические потери на уровне общественного здравоохранения [5]. Целью данного исследования являлся ретроспективный анализ состояния углеводного обмена (по уровню гликированного гемоглобина – HbA<sub>1c</sub>), распространенности осложнений, особенностей сахароснижающей (ССТ) и сопутствующей терапии (СТ) среди пациентов с СД 2.

### Материалы и методы

Объектом исследования являлись амбулаторные карты пациентов, находящихся на диспансерном учете у эндокринолога в эндокринологическом отделении консультативно-диагностической поликлиники ОГАУЗ ТОКБ. Исследование проведено согласно протоколу исследования, одобренному этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ №9484/1 от 29.05.2023.

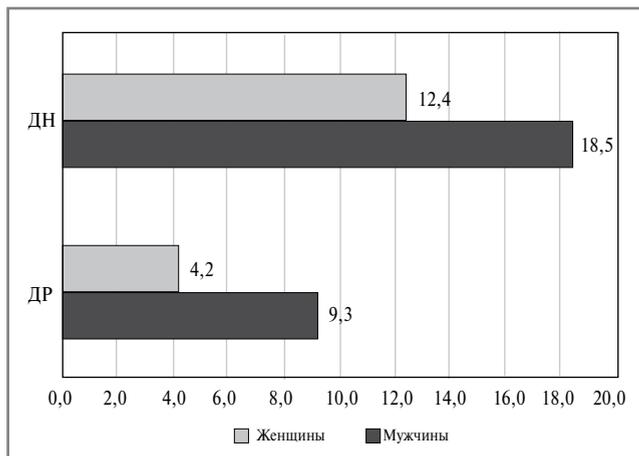
### Информация об авторах / Information about the authors

**Пак Юлия Дюнировна** – врач-эндокринолог эндокринологического отд. консультативно-диагностической поликлиники ОГАУЗ ТОКБ

**Харахулах Марина Ивановна** – канд. мед. наук, зав. эндокринологическим отд. консультативно-диагностической поликлиники ОГАУЗ ТОКБ

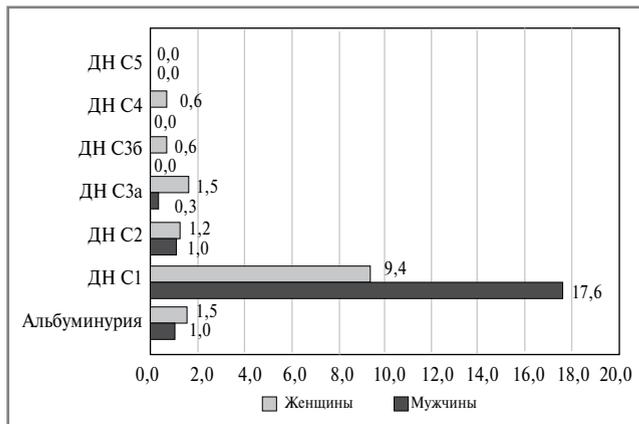
**Iuliia D. Pak.** ORCID: 0009-0009-0427-2074

**Marina I. Kharakhulah.** ORCID: 0009-0007-8174-3517



**Рис. 1.** Структура распространенности диабетических микроангиопатий по данным проанализированных амбулаторных карт, %.

**Fig. 1.** The structure of the prevalence of diabetic microangiopathy according to the analyzed outpatient records, %.



**Рис. 2.** Структура распространенности стадий ДН по данным проанализированных амбулаторных карт, %.

**Fig. 2.** Structure of the prevalence of diabetic nephropathy stages according to the analyzed outpatient records, %.

Анализ половозрастных характеристик, достигнутого уровня  $HbA_{1c}$ , осложнений СД, ССТ и СТ представлен за 2022 г.

Для статистического анализа использовали программу IBM SPSS, Statistics v.20. Для качественных данных проводили частотный анализ, результаты представлены в абсолютных значениях и процентах. Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера.

Проведены сравнительный и описательный анализы количественных данных. Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали медианы и квартили ( $Me$  [Q1; Q3]). Проверку на нормальность распределения признаков осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение независимых выборок проводили с применением  $U$ -критерия

**Таблица 1.** Основные характеристики антропометрических параметров пациентов с СД 2 (% ,  $Me$  [Q1; Q3])

**Table 1.** Main anthropometric parameters of patients with type 2 diabetes mellitus (% ,  $Me$  [Q1; Q3])

Параметр	Мужчины (n=216)	Женщины (n=330)	$p$
Возраст, лет	64,0 [54,5; 71,0]	70 [63,0; 75,0]	0,001
Масса тела, кг	90,0 [80,0; 100,0]	83,2 [73,0; 95,0]	0,003
Рост, м	1,75 [1,7; 1,78]	161,0 [149,0; 168,0]	0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,1 [26,2; 35,8]	32,4 [27,5; 37,3]	0,001
Стаж СД, лет	8,0 [3,0; 13,0]	10,0 [5,0; 15,0]	0,008
Достигнутый $HbA_{1c}$ , %	7,6 [6,3; 9,0]	7,4 [6,4; 9,1]	0,916

Манна–Уитни. На последнем этапе статистической обработки проводили оценку взаимосвязи между количественными признаками, использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Проанализировано 546 амбулаторных медицинских карт пациентов с СД 2, среди которых было 39,6% мужчин ( $n=216$ ) со стажем СД 2 8,0 года [3,0; 13,0], медиана возраста – 64,0 года [54,5; 71,0] и 60,4% женщин ( $n=330$ ), стаж СД 2 – 10,0 года [5,0; 15,0], медиана возраста 70,0 года [63,0; 75,0]. Достигнутый уровень  $HbA_{1c}$  у мужчин составил 7,6% [6,3; 9,0], у женщин – 7,4% [6,4; 9,1]. Основные антропометрические характеристики групп приведены в табл. 1.

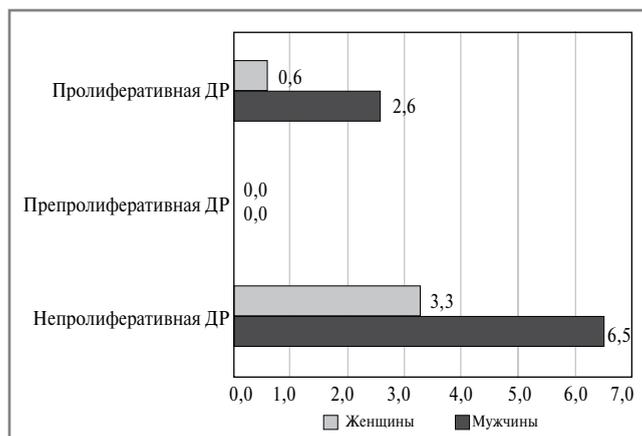
Анализ данных показал, что 19,4% мужчин и 13,6% женщин имели отягощенный анамнез по СД 2. По данным анамнеза 6,5% мужчин ( $n=14$ ) и 3% женщин ( $n=10$ ) с СД 2 имели перенесенный инсульт, а инфаркт миокарда – 12% ( $n=26$ ) и 1,5% ( $n=5$ ) соответственно.

Среди проанализированных амбулаторных карт пациентов с СД 2 у 18,5% мужчин ( $n=40$ ) и 12,4% женщин ( $n=41$ ) выявлена диабетическая нефропатия (ДН). Диабетическая ретинопатия (ДР) зарегистрирована у 9,3% ( $n=20$ ) мужчин и 4,2% ( $n=14$ ) женщин (рис. 1).

Альбуминурия выявлена у 1% мужчин и 1,5% женщин с СД 2. У мужчин ДН выявлена в следующих стадиях: С1 в 17,6% ( $n=38$ ) случаев, С2 – в 1% ( $n=2$ ), С3а – в 0,3% ( $n=1$ ), у женщин в стадиях: С1 – в 9,4% ( $n=31$ ) случаев, С2 – в 1,2% ( $n=4$ ), С3а – в 1,5% ( $n=5$ ) соответственно. Случаев ДН в стадиях С3б, С4 и С5 не зарегистрировано у обоих полов (рис. 2).

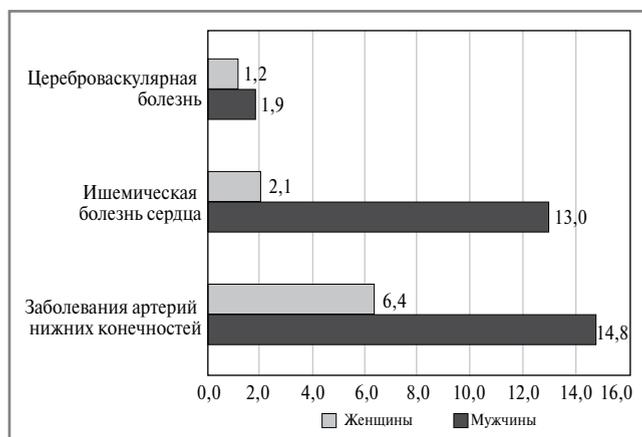
Непролиферативная ДР выявлена у 6,5% мужчин ( $n=14$ ) и 3,3% женщин ( $n=12$ ), также задокументированы 2,6% ( $n=6$ ) и 0,6% ( $n=2$ ) случаев пролиферативной ДР среди мужчин и женщин соответственно (рис. 3).

Диабетические макроангиопатии выявлены у мужчин в 29,6% ( $n=64$ ) случаев и в 9,7% ( $n=32$ ) – у женщин, в структуре которых заболевания артерий нижних конечностей встречались у 14,8% ( $n=32$ ) мужчин и 6,4% ( $n=21$ ) женщин, ишемическая болезнь сердца – у 13% ( $n=28$ ) мужчин и 2,1%



**Рис. 3. Структура распространенности стадий ДР по данным проанализированных амбулаторных карт, %.**

**Fig. 3. Structure of the prevalence of diabetic retinopathy stages according to the analyzed outpatient records, %.**



**Рис. 4. Структура распространенности диабетических макроангиопатий по данным проанализированных амбулаторных карт, %.**

**Fig. 4. Structure of the prevalence of diabetic macroangiopathy according to the analyzed outpatient records, %.**

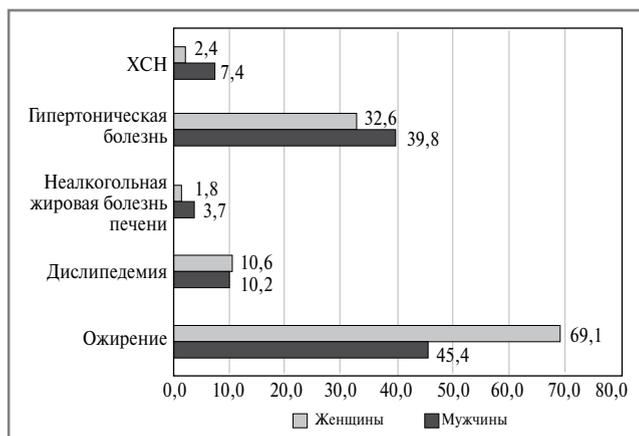
( $n=7$ ) женщин, цереброваскулярная болезнь – у 1,9% ( $n=4$ ) мужчин и 1,2% ( $n=4$ ) женщин соответственно (рис. 4).

Среди других хронических осложнений СД зарегистрирована диабетическая нейроостеоартропатия у 1% ( $n=2$ ) мужчин и 3% ( $n=10$ ) женщин, диабетическая полинейропатия – у 25% ( $n=54$ ) мужчин и 21,5% ( $n=71$ ) женщин. Диабетическая стопа диагностирована в 1,9% ( $n=4$ ) случаев у мужчин и в 1,8% ( $n=6$ ) – у женщин.

Среди сопутствующей патологии ожирение установлено у 45,4% ( $n=88$ ) мужчин и 69,1% ( $n=228$ ) женщин, состоящих на учете по поводу СД 2, дислипидемия – у 10,2% ( $n=22$ ) мужчин и 10,6% ( $n=35$ ) женщин, гипертоническая болезнь – у 39,8% ( $n=86$ ) мужчин и 32,6% ( $n=108$ ) женщин.

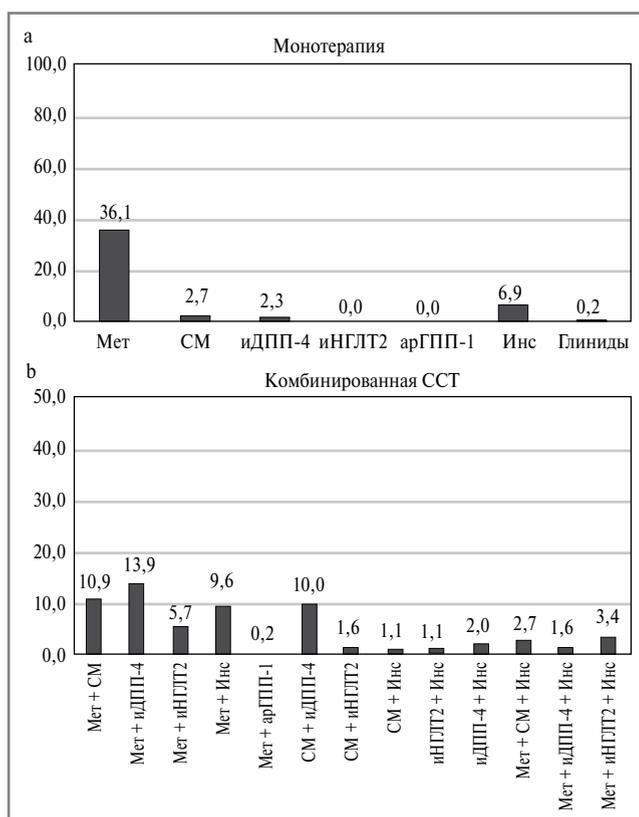
Диагноз неалкогольной жировой болезни печени верифицирован у 3,7% мужчин ( $n=7$ ) и у 1,8% женщин ( $n=6$ ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) – у 7,4% мужчин ( $n=16$ ) и 2,4% женщин ( $n=8$ ), состоящих на диспансерном учете по поводу СД 2 (рис. 5).

По данным проанализированных амбулаторных карт в 4,1% ( $n=23$ ) случаев пациентам назначена диетотерапия,



**Рис. 5. Структура распространенности сопутствующей СД 2 патологии по данным проанализированных амбулаторных карт, %.**

**Fig. 5. Structure of the prevalence of concomitant type 2 diabetes mellitus according to the analyzed outpatient records, %.**



**Рис. 6. Частота использования моно- (а) и комбинированной (б) ССТ по данным проанализированных амбулаторных карт, %.**

**Fig. 6. Frequency of use of monotherapy (a) and combined (b) hypoglycemic therapy according to the analyzed outpatient records, %.**

48,3% ( $n=263$ ) – монотерапия и 47,6% ( $n=260$ ) – комбинированная терапия СД 2.

В качестве монотерапии СД 2 наиболее часто используют метформин (Мет) – 36,1% ( $n=197$ ), далее следуют инсулин (Инс) – 6,9% ( $n=38$ ), производные сульфонилмочевины

(СМ) – 2,7% ( $n=15$ ), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) – 2,3% ( $n=13$ ), тогда как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) применялись только в рамках комбинированной ССТ. Частота распространенности моно- и комбинированной ССТ представлена на рис. 6.

В структуре ССТ наибольшее число пациентов обоих полов получают Мет: 75,9% ( $n=164$ ) мужчин и 80,9% ( $n=267$ ) женщин. Производные СМ принимали 25% мужчин ( $n=54$ ) и 24,5% женщин ( $n=81$ ), иНГЛТ2 – 23,1% ( $n=50$ ) мужчин и 15,2% ( $n=50$ ) женщин, иДПП-4 – 17,6% ( $n=38$ ) мужчин и 17% ( $n=56$ ) женщин, Инс – 24,1% ( $n=52$ ) мужчин и 20,6% ( $n=68$ ) женщин, арГПП-1 – 1% ( $n=2$ ) мужчин и 1% ( $n=3$ ) женщин соответственно (рис. 7).

Гипотензивную терапию получают 39,8% ( $n=86$ ) мужчин и 32,6% ( $n=108$ ) женщин, наблюдающихся с СД 2. По данным амбулаторных карт ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента назначены 10,2% ( $n=22$ ) мужчин и 8,8% ( $n=29$ ) женщин, блокаторы рецепторов ангиотензина – 5,5% ( $n=12$ ) мужчин и 6,7% ( $n=22$ ) женщин, блокаторы кальциевых каналов – 12% ( $n=26$ ) мужчин и 5,8% ( $n=19$ ) женщин,  $\beta$ -адреноблокаторы – 12% ( $n=26$ ) мужчин и 11,5% ( $n=38$ ) женщин. Диуретики получают 6,5% ( $n=14$ ) мужчин и 10,9% ( $n=36$ ) женщин, статины – 10,2% ( $n=22$ ) мужчин и 10,6% ( $n=35$ ) женщин. Структура назначаемой СТ представлена на рис. 8.

## Обсуждение

Урбанизация и ускоренный социально-экономический рост, способствовали, с одной стороны, повышению уровня и продолжительности жизни, но с другой – более напряженному и малоподвижному образу жизни и нездоровым привычкам питания в большинстве стран мира [6]. Это привело к тому, что ожирение стало глобальной пандемией, угрожающей жизни людей, затрагивающей практически все возрастные группы населения, что является ключевой причиной экспоненциального роста распространенности СД 2 [7, 8]. Лица с СД 2 подвержены риску развития опасных для жизни и инвалидизирующих осложнений, что приводит к снижению качества жизни, увеличению смертности и повышению расходов на здравоохранение [9].

Основным способом профилактики осложнений СД является целевой контроль гликемии, который достигается за счет самоконтроля и ССТ.

Анализ амбулаторных карт в рутинной практике показал недостаточное использование препаратов нового поколения у пациентов с СД. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [10] начиная с 2021 г. введено новое положение 6.1.3 относительно применения «болезнь-модифицирующего» подхода при выборе ССТ. У пациентов с СД 2 с указаниями на высокий риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или их наличие, ХСН, хронической болезни почек показано включение в схему лечения иНГЛТ2 и/или арГПП-1 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях с целью улучшения долгосрочного прогноза, характеризующегося снижением смертности от сердечно-сосудистых причин, развития фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, ХСН и хронической болезни почек [4].

Кроме того, выявлено, что не все осложнения СД правильно верифицируются, что требует дополнительного обучения специалистов первичного звена здравоохранения.

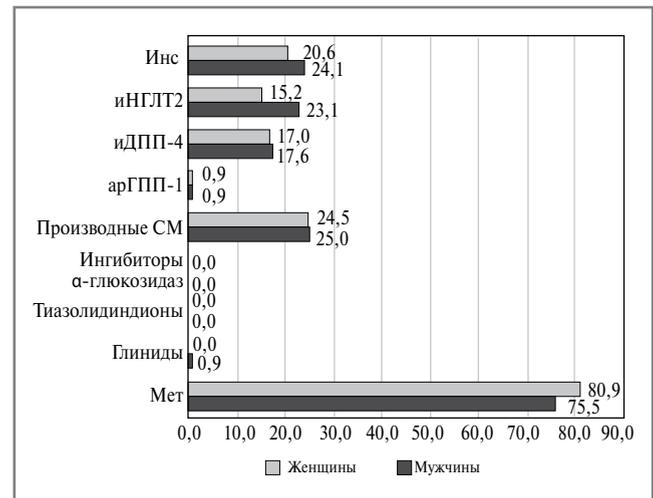


Рис. 7. Структура назначаемых сахароснижающих препаратов по данным проанализированных амбулаторных карт, %.

Fig. 7. Structure of prescribed hypoglycemic drugs according to the analyzed outpatient records, %.

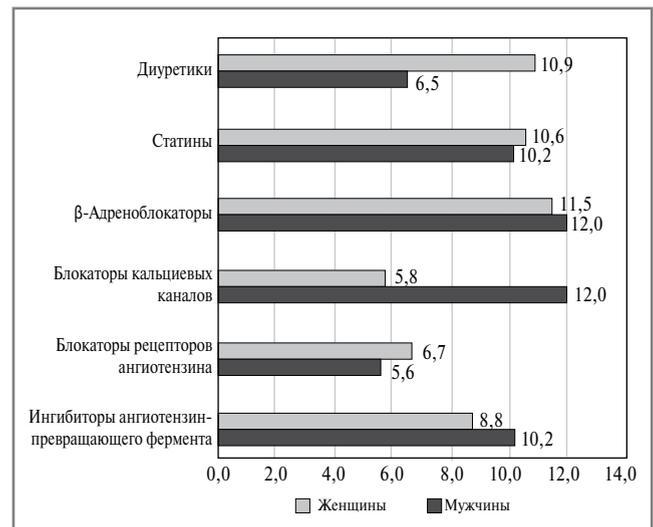


Рис. 8. Структура назначаемой СТ по данным проанализированных амбулаторных карт, %.

Fig. 8. Structure of the prescribed concomitant therapy according to the analyzed outpatient records, %.

## Заключение

Анализ сложившейся в диабетологической службе ситуации позволит выявить слабые и сильные стороны, что необходимо для оптимизации существующих терапевтических подходов в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ю.Г. Са-

мойлова, О.А. Олейник, М.В. Матвеева, А.А. Мазурина, Д.А. Кудлай – концепция, редактирование текста статьи; А.Е. Станкова, Ю.Д. Пак, М.И. Харахулах – сбор информации и подготовка базы данных; Д.В. Подчиненова – статистическая обработка данных, подготовка черновика рукописи. Все авторы утвердили финальную рукопись.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Iuliia G. SamoiloVA, Oxana A. Oleynik, Mariia V. Matveeva, Anastasiia A. Mazurina, Dmitry A. Kudlay – concept and editing of the article; Anastasia E. Stankova, Iuliia D. Pak, Marina I. Kharakhulakh – collection of information and preparation of a database; Daria V. Podchinenova – statistical data processing, preparation of the draft manuscript. All authors approved the final manuscript.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (№9484/1 от 29.05.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University (№9484/1 from 29.05.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
ДН – диабетическая нефропатия  
ДР – диабетическая ретинопатия  
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа  
Инс – инсулин  
Мет – метформин

СД – сахарный диабет  
СМ – сульфонилмочевина  
ССТ – сахароснижающая терапия  
СТ – сопутствующая терапия  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Diabetes Programme. WHO. Available at: <https://www.who.int/diabetes/en/> Accessed: 16.02.2024.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81. DOI:10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет.* 2019;22(2S):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(2S):4-61 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12208
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 г. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
- Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(5):286-91 [Samoilova IG, Rotkank MA, Zhukova NG, et al. The variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: A relationship with cognitive dysfunction and the results of magnetic resonance methods. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(5):286-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl9589
- Самойлова Ю.Г., Коваренко М.А., Олейник О.А., и др. Коморбидные состояния при ожирении у детей и подростков и современные технологии их диагностики. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(6):105-12 [Samoilova YuG, Kovarenko MA, Oleynik OA, et al. Comorbid conditions in obesity in children and adolescents and modern technologies of their diagnosis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021;100(6):105-12 (in Russian)].
- Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1161521. DOI:10.3389/fendo.2023.1161521
- Bjornstad P, Chao LC, Cree-Green M, et al. Youth-onset type 2 diabetes mellitus: An urgent challenge. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):168-84. DOI:10.1038/s41581-022-00645-1
- Shojima N, Yamauchi T. Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications. *J Diabetes Investig.* 2023;14(4):503-15. DOI:10.1111/jdi.13970
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. *Сахарный диабет.* 2021;24(1S):1-148 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1S):1-148 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы

С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>, И.В. Лешенко<sup>3,4</sup>, З.Р. Айсанов<sup>5</sup>, В.В. Архипов<sup>6</sup>, А.С. Белевский<sup>5</sup>, С.И. Овчаренко<sup>1</sup>, А.В. Емельянов<sup>7</sup>, А.И. Синопальников<sup>6</sup>, Е.И. Шмелев<sup>8</sup>, А.Г. Чучалин<sup>5</sup>, от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>4</sup>Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Екатеринбург, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>8</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

## Аннотация

Хроническая обструктивная болезнь легких сегодня является одной из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний и основных причин заболеваемости, инвалидности и смертности в мире. В последние годы появились новые подходы к эпидемиологии, диагностике, классификации (категоризации), оценке фенотипов, а также характеристике и оценке тяжести обострений хронической обструктивной болезни легких. Существенно изменились современные подходы к стартовой и последующей медикаментозной терапии. Это во многом связано с результатами проведенных в последние годы крупных исследований, продемонстрировавших высокую эффективность тройных фиксированных комбинаций, включающих ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β-агонисты и антихолинэргические препараты. Важными остаются вопросы использования немедикаментозных методов терапии (отказ от курения, физическая активность и дыхательная реабилитация), современные подходы к лечению дыхательной недостаточности и антибактериальная терапия. По своей значимости все эти обновления оказывают существенное влияние на реальную клиническую практику и могут рассматриваться как новая парадигма наших подходов к диагностике и ведению этого заболевания.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, клинические рекомендации, руководство, алгоритм

**Для цитирования:** Авдеев С.Н., Лешенко И.В., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Овчаренко С.И., Емельянов А.В., Синопальников А.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г., от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. Терапевтический архив. 2024;96(3):292–297.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Авдеев Сергей Николаевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Лешенко Игорь Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. научно-клинического отд. Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ»

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Архипов Владимир Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Белевский Андрей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Овчаренко Светлана Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Емельянов Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

**Синопальников Александр Игоревич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Шмелев Евгений Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ

**Чучалин Александр Григорьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

✉ **Sergey N. Avdeev.** E-mail: serg\_avdeev@list.ru; ORCID: 0000-0002-5999-2150

**Igor V. Leshchenko.** ORCID: 0000-0002-1620-7159

**Zaurbek R. Aisanov.** ORCID: 0000-0002-4044-674X

**Vladimir V. Arkhipov.** ORCID: 0000-0002-5671-3478

**Andrey S. Belevskiy.** ORCID: 0000-0001-6050-724X

**Svetlana I. Ovcharenko.** ORCID: 0000-0002-8264-6635

**Alexander V. Emelyanov.** ORCID: 0000-0002-8574-6869

**Alexander I. Sinopalnikov.** ORCID: 0000-0002-1990-2042

**Evgene I. Shmelev.** ORCID: 0000-0002-1908-5601

**Alexander G. Chuchalin.** ORCID: 0000-0002-6808-5528

## New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review

Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>, Igor V. Leshchenko<sup>3,4</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>5</sup>, Vladimir V. Arkhipov<sup>6</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>5</sup>, Svetlana I. Ovcharenko<sup>1</sup>, Alexander V. Emelyanov<sup>7</sup>, Alexander I. Sinopalnikov<sup>6</sup>, Evgene I. Shmelev<sup>8</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>5</sup>, on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>4</sup>Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia;

<sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>8</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is now one of the most common noncommunicable diseases and the main causes of morbidity, disability and mortality in the world. In recent years, new approaches to epidemiology, diagnosis, classification (categorization), evaluation of phenotypes, as well as characterization and assessment of the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations have emerged. Modern approaches to starting and subsequent drug therapy have changed significantly. This is largely due to the results of recently conducted major clinical trials, demonstrated high efficacy of triple fixed combinations, including inhaled glucocorticosteroids, long-acting beta-agonists and long-acting anticholinergic drugs. The use of non-medication methods (smoking cessation, physical activity and respiratory rehabilitation) and modern approaches to the treatment of respiratory failure and antibiotic therapy remain important. In terms of their significance, all these updates have a significant impact on real clinical practice and can be considered as a novel paradigm of the approaches to the diagnosis and management of this disease.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, clinical recommendations, guidelines, algorithm

**For citation:** Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Ovcharenko SI, Emelyanov AV, Sinopalnikov AI, Shmelev EI, Chuchalin AG, on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):292–297. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646

### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин смертности во всем мире и серьезным бременем для системы здравоохранения. Около 384 млн человек во всем мире страдают ХОБЛ, что эквивалентно примерно 1 из 10 взрослых [1]. Почти 90% смертей от ХОБЛ среди людей моложе 70 лет приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [2]. Подсчитано, что ХОБЛ обойдется мировой экономике в 4,326 трлн дол. США в 2020–2050 гг., а также что Китай и США столкнутся с экономическим бременем от ХОБЛ, на долю которых придется, по предварительным оценкам, соответственно 1,363 и 1,037 трлн дол. США. По некоторым оценкам, ХОБЛ может оставаться недиагностированной более чем у 1/2 пациентов [3], является 3-й по частоте причиной смерти во всем мире и приводит к около 3 млн смертей ежегодно [4]. В структуре заболеваемости среди болезней органов дыхания в Российской Федерации доля этого заболевания составляет 21,6%, а среди причин смертности – 46% [5].

У пациентов с ХОБЛ отмечается более высокая частота ряда сопутствующих заболеваний (тревожные состояния, депрессия, остеопороз, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, сердечная недостаточность, нейромышечная патология и др.) [6, 7]. Наличие коморбидности существенно увеличивает риск госпитализации и смерти пациентов с ХОБЛ [8].

### Определение ХОБЛ

В соответствии с современными клиническими руководствами ХОБЛ – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздуш-

ного потока [1]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1].

Современные подходы к диагностике, классификации и категоризации ХОБЛ представлены на **рис. 1** [1].

Для оценки степени риска обострений ХОБЛ рекомендуется учитывать анамнестические сведения о частоте обострений заболевания, в том числе потребовавшие госпитализации в течение последних 12 мес. При наличии у пациента за предыдущий год 2 и более обострений ХОБЛ или 1 обострения, приведшего к госпитализации (т.е. тяжелого обострения), его следует относить к группе (или фенотипу) с высоким риском развития обострений. Важность этого фенотипа определяется тем, что из обострения пациент выходит с худшими функциональными показателями легких, а частота обострений напрямую влияет на прогрессирование заболевания и продолжительность жизни.

### Обострение ХОБЛ

Долгое время тяжесть обострений ХОБЛ в основном определялась в зависимости от объема ресурсов здравоохранения, использованных для терапии этого обострения (легкое – увеличение объема регулярной терапии, средней тяжести – назначение антибиотиков и системных стероидов, тяжелое – обращение за неотложной помощью или госпитализация).

В соответствии с сегодняшними руководствами под обострением следует понимать событие, характеризующееся усилением одышки и/или кашлем с мокротой, ухудшающееся в течение ≤14 дней, которое:

- может сопровождаться тахипноэ и/или тахикардией;
- часто связано с усилением местного и системного воспаления, вызванного инфекцией дыхательных путей, поллютантами или другими повреждениями дыхательных путей.



Рис. 1. Критерии диагностики и категоризация ХОБЛ [1].

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Fig. 1. Diagnostic criteria and categorization of COPD [1].

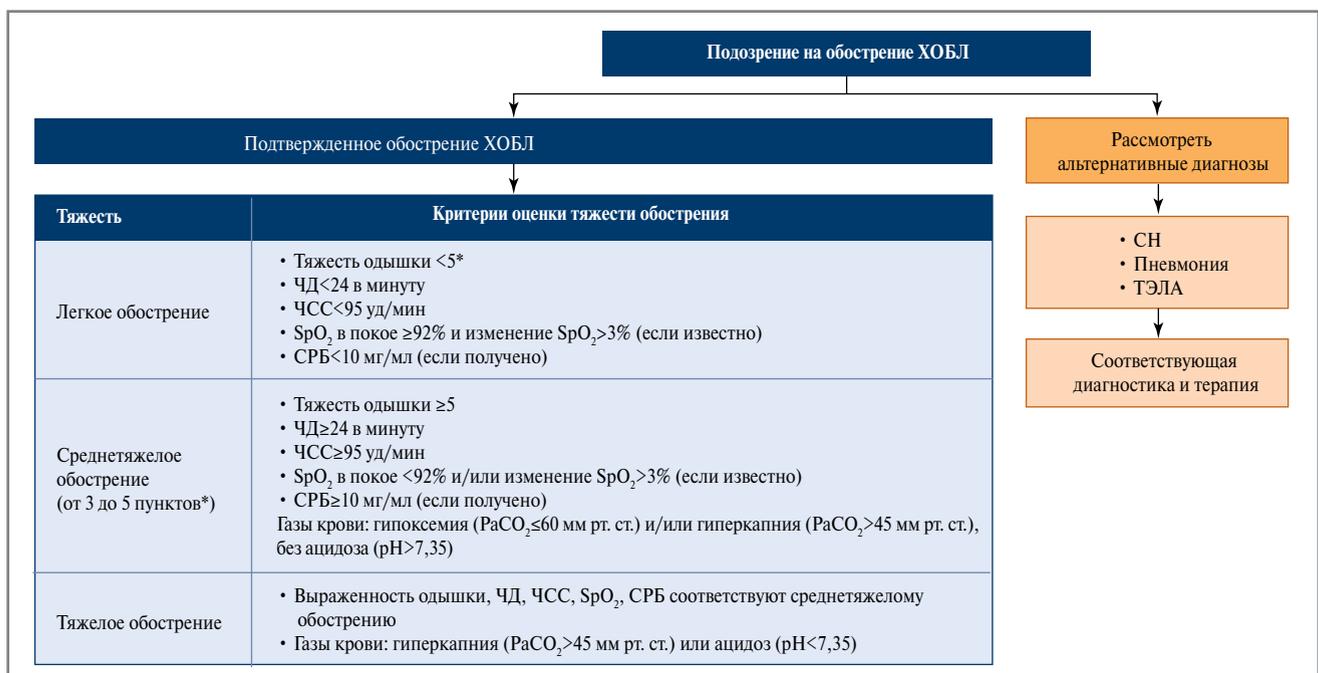


Рис. 2. Новая классификация тяжести обострений ХОБЛ [9].

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, СН – сердечная недостаточность, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; \*определяется с помощью Визуальной аналоговой шкалы.

Fig. 2. New classification of severity of COPD exacerbations [9].

Предложена новая классификация тяжести обострения ХОБЛ (так называемое Римское предложение); рис. 2 [9].

Среднетяжелые обострения ассоциированы с риском увеличения госпитализации и летальности пациентов с ХОБЛ [10]. При этом риск госпитализации увеличивается при одном среднетяжелом обострении на 21% [10]. Частые среднетяжелые или даже всего одно тяжелое обострение(-я) повышают риск смерти ХОБЛ [10].

Пациентам с обострением ХОБЛ госпитализация в стационар рекомендуется при наличии следующих показаний [9]:

- значительное увеличение интенсивности и/или появление новых клинических симптомов (одышка по Визуальной аналоговой шкале ≥ 5 баллов);

- частота дыхания – ЧД ≥ 24/мин;
- частота сердечных сокращений – ЧСС ≥ 95/мин;
- снижение SpO<sub>2</sub> < 92% и/или снижение SpO<sub>2</sub> > 3% от исходного уровня, если известно;
- PaO<sub>2</sub> ≤ 60 мм рт. ст. и/или PaCO<sub>2</sub> > 45 мм рт. ст. (при возможности определения), невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии.

**Тактика лечения стабильной ХОБЛ**

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется реализация немедикаментозных мер [1]. К немедикаментозным мерам относятся отказ от курения, обучение технике ингаляций и основам самоконтроля, вакцинация против гриппа и

пневмококковой инфекции, побуждение к физической активности, оценка необходимости в длительной кислородотерапии (ДКТ) и неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) [1].

### Эскалационная терапия

Стартовая монотерапия одним бронходилататором (препаратом для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) длительного действия (длительно действующие антагонисты мускариновых – холинергических – рецепторов – ДДАХ или длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты – ДДБА) рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами ( $mMRC < 2$  и  $SAT < 10$ ), при отсутствии или не более 1 обострения без госпитализации в течение предшествующего года, а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации [1]. Преимущество ДДАХ заключается в более выраженном влиянии на риск обострений [11].

Стартовая терапия ДДАХ+ДДБА необходима пациентам с выраженными симптомами ( $mMRC \geq 2$  баллов или  $SAT \geq 10$  баллов) независимо от анамнестических сведений об обострениях в течение предшествующего года сразу после установления диагноза ХОБЛ либо при сохранении симптомов (одышки и снижении переносимости физических нагрузок) на фоне монотерапии одним длительно действующим бронходилататором [12, 13]. При сохранении симптомов у больных, получающих ДДАХ+ДДБА, и отсутствии обострений в анамнезе в течение предшествующего года рекомендуется:

- рассмотреть смену устройства или лекарственного препарата;
- реализовать или усилить нефармакологические методы лечения;
- поиск (и лечение) других причин одышки.

Стартовая терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС)+ДДАХ+ДДБА рекомендуется больным ХОБЛ [1, 14–16]:

- с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелыми обострениями (госпитализации), если эозинофилы периферической крови (ЭОЗ)  $\geq 300$  кл/мкл;
- пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХ или ДДБА, если ЭОЗ  $\geq 300$  кл/мкл;
- пациентам с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелыми обострениями на фоне лечения ДДАХ+ДДБА, если ЭОЗ  $\geq 100$  кл/мкл;
- при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы.

Использование одного ингаляционного устройства способствует повышению приверженности лечению и уменьшает вероятность критических ошибок в технике ингаляции [17].

При возникновении повторных обострений на фоне терапии комбинацией ДДАХ+ДДБА у пациента без эозинофилии (ЭОЗ  $< 100$  кл/мкл) и/или истории бронхиальной астмы или при рецидиве обострений на тройной терапии (ИГКС+ДДАХ+ДДБА) рекомендуется уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт 250 или 500 мкг/сут, N-ацетилцистеин 600 или 1200 мг/сут, азитромицин 250 мг 1 раз в сутки ежедневно или 500 мг 3 раза в неделю и др.) [18–20].

Объем бронходилатационной терапии (ДДАХ+ДДБА) не рекомендуется уменьшать (при отсутствии нежелательных явлений – НЯ) даже в случае максимального облегчения симптомов, так как ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием и полная нормализация функциональных показателей легких невозможна [1].

### Деэскалация терапии

Рассматривается только у больных ХОБЛ, получающих комбинированную терапию, включающую ИГКС+ДДАХ+ДДБА [21–23]:

- при уровне эозинофилов  $< 100$  кл/мкл рекомендуется отмена ИГКС при условии назначения ДДАХ+ДДБА;
- при возникновении НЯ (пневмония, инфекционные обострения, микобактериальные инфекции и др.), связанных с ИГКС, рекомендуется отмена ИГКС.

Если, по мнению врача, пациент не нуждается в продолжении лечения ИГКС или возникли НЯ от такой терапии, то ИГКС могут быть отменены [22]. При сохранении симптомов на фоне отсутствия обострений ХОБЛ в течение предшествующего года рекомендуется перевод на терапию ДДАХ+ДДБА [11]. Значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду  $< 50\%$  ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинации ИГКС+ДДБА или ИГКС+ДДАХ+ДДБА. В настоящее время такой подход не рекомендуется, поскольку он приводит к нежелательным эффектам и неоправданным затратам [21].

### Лечение дыхательной недостаточности

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ, развивающихся на ее поздних (терминальных) стадиях. Главный признак ХДН – развитие гипоксемии, т.е. снижение  $SpO_2$  и  $PaO_2$ . ДКТ в настоящее время является одним из немногих методов терапии, способных снизить летальность пациентов с ХОБЛ [24, 25]. Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, рекомендуется оценивать только во время стабильного состояния пациента, т.е. не ранее чем через 3–4 нед после обострения ХОБЛ [25–27]. Показаниями к ДКТ являются  $PaO_2 \leq 55$  мм рт. ст. или  $SaO_2 \leq 88\%$  [28].

ДКТ не рекомендуется пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить; не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль течения ХОБЛ (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, ИГКС и т.д.); недостаточно мотивированным для данного вида терапии [27, 28].

Пациентам с ХОБЛ с хронической гиперкапнией ( $PaCO_2 \geq 50$  мм рт. ст. в дневное время и  $PaCO_2 \geq 55$  мм рт. ст. в ночное время) рекомендовано проведение НВЛ с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях (или в режиме поддержки давлением) [29]. НВЛ у пациентов с ХОБЛ с гиперкапнией улучшает выживаемость, качество жизни и уменьшает количество госпитализаций [29]. Также у пациентов с ХОБЛ с ХДН возможно использование высокопоточной кислородотерапии в домашних условиях [30], но пока здесь нет четких рекомендаций.

Новый алгоритм терапии ХОБЛ, отражающий современные дифференцированные подходы к ведению больных с установленным диагнозом ХОБЛ, представлен на рис. 3 [31].

В алгоритме подчеркивается важность двух основных составляющих, определяющих дифференцированный подход к медикаментозной терапии независимо друг от друга: выраженности симптомов заболевания и частоты обострений.

### Заключение

Новые глобальные и отечественные клинические руководства по диагностике и лечению ХОБЛ – это постоянно совершенствующиеся документы экспертных сообществ,

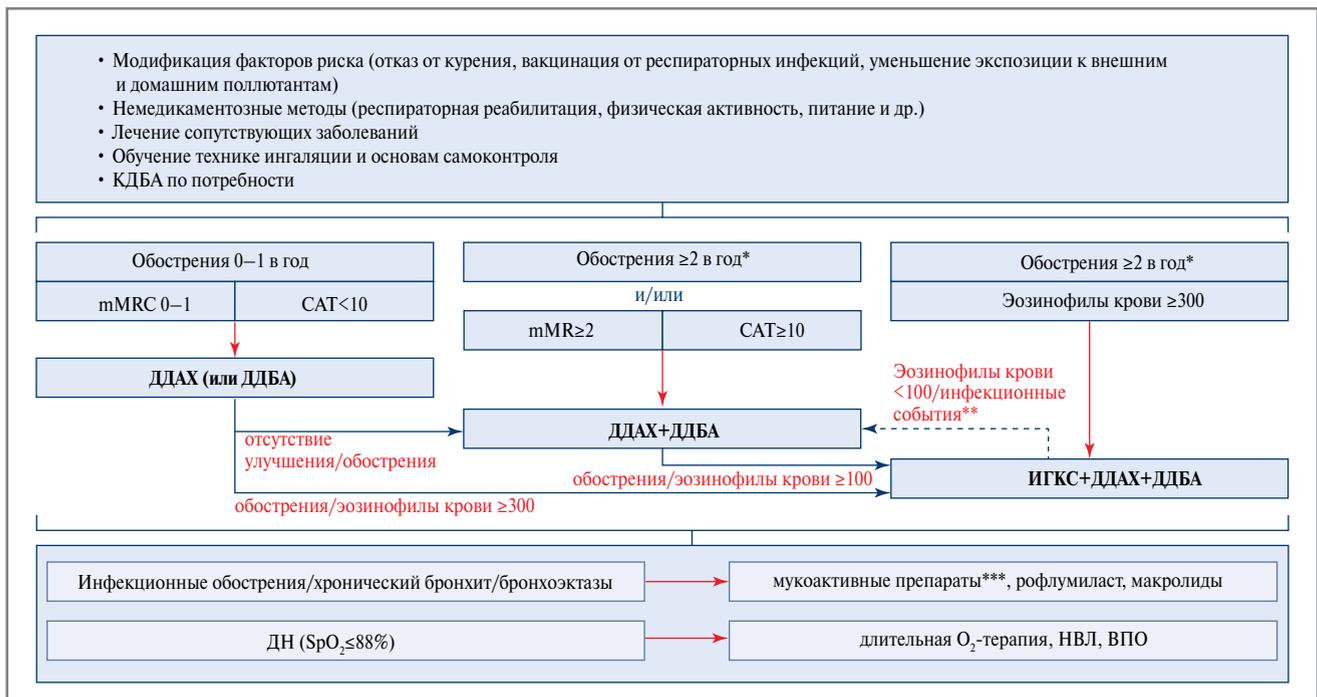


Рис. 3. Алгоритм терапии ХОБЛ [31].

Примечание. КДБА – короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты, ДН – дыхательная недостаточность, ВПО – высокопоточная оксигенотерапия; \*или 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация; \*\*инфекционные обострения, повторные пневмонии, микобактериозы и т.п.; \*\*\*N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин.

Fig. 3. Algorithm of COPD therapy [31].

основанные на данных, полученных в результате проведения крупных хорошо организованных клинических исследований, позволяющих получить значимые результаты для реальной клинической практики. Новые пересмотры этих документов включают в себя принципиально новые подходы к определению категорий ХОБЛ, гетерогенности и фенотипам заболевания, маркерам тяжести обострений, алгоритмам фармакотерапии и представляют собой реальную смену парадигмы в ведении этой категории больных.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

ДДАХ – длительно действующие антагонисты мускариновых (холинэргических) рецепторов

ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты

ДКТ – длительная кислородотерапия

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НЯ – нежелательные явления

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭОЗ – эозинофилы периферической крови

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 29.12.2023.
- Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(11):1131-41. DOI:10.5588/ijtld.19.0397

3. Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):1130-9. DOI:10.1164/rccm.201804-0621CI
4. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: 12.12.2023.
5. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология.* 2019;29(2):159-66 [Kontsevaya AV, Mukaneyeva DK, Balanova YA, et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya.* 2019;29(2):159-66 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166
6. Skajaa N, Laugesen K, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Comorbidities and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001798. DOI:10.1136/bmjresp-2023-001798.
7. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология.* 2019;59(8S):24-36 [Aisanov ZR, Chuchalin AG, Kalmanova EN. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya.* 2019;59(8S):24-36 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2572
8. Giezeman M, Sundh J, Athlin Å, et al. Comorbid Heart Disease in Patients with COPD is Associated with Increased Hospitalization and Mortality – A 15-Year Follow-Up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:11-21. DOI:10.2147/COPD.S378979
9. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, 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):1251-8. DOI:10.1164/rccm.202108-1819PP
10. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):464-71. DOI:10.1164/rccm.201710-2029OC
11. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD008989. DOI:10.1002/14651858.CD008989.pub3
12. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J.* 2012;21(1):101-8. DOI:10.4104/pcrj.2011.00102
13. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1599-609. DOI:10.1183/09031936.00124013
14. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(1):17-24. DOI:10.1164/rccm.202201-0209PP
15. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(1):143-52. DOI:10.1080/17476348.2020.1816830
16. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, et al. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:165-80. DOI:10.2147/COPD.S345263
17. Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ.* 2011;14(4):486-96. DOI:10.3111/13696998.2011.594123
18. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD002309. DOI:10.1002/14651858.CD002309.pub3
19. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98. DOI:10.1056/NEJMoa1104623
20. Cazzola M, Calzetta L, Page C, J et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):451-61. DOI:10.1183/16000617.00002215
21. White P, Thornton H, Pinnock H, et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2013;8(10):e75221. DOI:10.1371/journal.pone.0075221
22. Rossi A, Guerriero M, Corrado A; OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled glucocorticoids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res.* 2014;15(1):77. DOI:10.1186/1465-9921-15-77
23. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285-94. DOI:10.1056/NEJMoa1407154
24. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, et al. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest.* 2010;138(1):179-87. DOI:10.1378/chest.09-2555
25. Sculley JA, Corbridge SJ, Prieto-Centurion V, et al. Home Oxygen Therapy for Patients With COPD: Time for a Reboot. *Respir Care.* 2019;64(12):1574-85. DOI:10.4187/respcare.07135
26. Ergan B, Nava S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD Patients Who Do Not Meet the Actual Recommendations. *COPD.* 2017;14(3):351-66. DOI:10.1080/15412555.2017.1319918
27. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):e121-41. DOI:10.1164/rccm.202009-3608ST
28. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt. 2): S77-121.
29. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология.* 2017;27(2):232-49 [Avdeev SN. Non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home. *Pulmonologiya.* 2017;27(2):232-49 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249
30. Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, et al. Home High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Stable Hypercapnic COPD: A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1326-35. DOI:10.1164/rccm.202201-0199OC
31. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2023;5:587-94 [Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR. A new concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2023;5:587-94 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Фиброз легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции: версии и контраргументы

Е.И. Шепихин<sup>✉1,2</sup>, Е.И. Шмелев<sup>1</sup>, А.Э. Эргешов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

## Аннотация

Фиброз – динамический процесс, характеризующийся типичным каскадом событий в результате сверхвыраженной репарации соединительной ткани в ответ на повреждение, проявляющийся избыточным накоплением внеклеточного матрикса. Развитие фиброза является определяющим фактором в патогенезе, клиническом течении и прогнозе многих патологических состояний, среди которых особое место занимают интерстициальные заболевания легких. По данным отечественного регистра АКТИВ, представленного Г.П. Арутюновым и соавт., среди включенных пациентов с различными комбинациями коморбидных заболеваний более чем у 1/3 (30,4%) объем поражения легочной ткани в острый период новой коронавирусной инфекции превышал 50% (КТ 3–4), а галолирующий рост числа пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с поражением легких, возвел вопросы ее отдаленных последствий в число наиболее актуальных во внутренней медицине текущего времени. Часто в исходе перенесенного COVID-19 у пациентов сохраняются клинические и функциональные изменения, являющиеся синдромосходными с интерстициальными заболеваниями легких иного генеза, прогноз которых определяется развитием интерстициального фиброза и темпами его прогрессирования. Данная статья – попытка рассмотреть вопросы фиброгенеза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, через призму полярных данных по иммунобиологии, клиническому течению и прогнозу.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, фиброз, постковид, прогрессирующий фибротический фенотип, иммунология, легочная функция

**Для цитирования:** Шепихин Е.И., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э. Фиброз легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции: версии и контраргументы. Терапевтический архив. 2024;96(3):298–302. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202632

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Pulmonary fibrosis after a new coronavirus infection – versions and controversies: A review

Evgeniy I. Shchepikhin<sup>✉1,2</sup>, Evgene I. Shmelev<sup>1</sup>, Atadzhan E. Ergeshov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

Fibrosis is a dynamic process characterized by a typical cascade of events as a result of overexpressed repair of connective tissue in response to injury, and manifested by excessive accumulation of extracellular matrix. The development of fibrosis is a determining factor in the pathogenesis, clinical course and prognosis of many diseases, among which interstitial lung diseases occupy a special place. According to a large Russian registry (ClinicalTrials.gov: NCT04492384), in a third of patients with COVID-19, the volume of lung parenchyma involvement exceeds 50% (CT 3–4). The rapid growth in the number of patients who have had a coronavirus infection with lung damage has raised the issues of its long-term consequences to the number of the most relevant in internal medicine of the current time. Often, in the outcome of a coronavirus infection, patients retain clinical and functional changes that are similar to interstitial lung diseases of a different origin, the prognosis of which is determined by the development of interstitial fibrosis and the rate of its progression. This article is an attempt to consider topical issues of fibrogenesis in patients who have undergone a new coronavirus infection through the prism of polar data on immunobiology, clinical course and prognosis.

**Keywords:** interstitial lung diseases, fibrosis, post-COVID, progressive fibrotic phenotype, immunology, pulmonary function

**For citation:** Shchepikhin EI, Shmelev EI, Ergeshov AE. Pulmonary fibrosis after a new coronavirus infection – versions and controversies: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):298–302. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202632

## Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), течение которых осложняется развитием и прогрессированием фиброза с неуклонным снижением легочной функции (ЛФ), представляются одной из важнейших проблем ре-

спираторной медицины. Ярким примером фибротического ИЗЛ является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), характеризующийся неуклонным прогрессированием с медианой выживаемости 3 года. Пандемическое распространение новой коронавирусной инфекции (НКИ) при-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Шепихин Евгений Игоревич – аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ, врач-пульмонолог пульмонологического отд-ния ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». E-mail: shchepikhin11@yandex.ru

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ

Эргешов Атаджан Эргешович – чл.-кор РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ

✉Evgeniy I. Shchepikhin. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Evgene I. Shmelev. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Atadzhan E. Ergeshov. ORCID: 0000-0002-2494-9275

вело к галолирующему росту числа пациентов с интерстициальными изменениями в легких в исходе перенесенного COVID-19 [1]. Научные данные о прогнозе, естественном течении и потенциальном риске прогрессирующего фиброобразования в исходе перенесенного COVID-19 в настоящее время противоречивы, что обуславливает необходимость дальнейших исследований и формирования согласованных рекомендаций. Данная статья – попытка рассмотреть актуальные вопросы фиброгенеза на территории легочного интерстиция у пациентов, перенесших НКИ, через призму полярных данных по иммунобиологии, течению и прогнозу.

### **Общность патогенеза диффузных паренхиматозных изменений у пациентов, перенесших НКИ и ИЗЛ другой этиологии**

Центральными драйверами фиброгенеза при ИЗЛ являются повторяющиеся повреждения альвеолярного эпителия и/или эндотелия с исходно сниженным по тем или иным причинам регенераторным потенциалом, приводящие к aberrантной активации мезенхимальных клеток, прежде всего (мио-)фибробластов. Будучи ключевой клеткой, секретирующей избыточные количества экстрацеллюлярного матрикса, фибробласты при фибротическом фенотипе ИЗЛ проявляют устойчивость к апоптозу, конститутивные признаки старения и митохондриальной дисфункции. В свою очередь, экстрацеллюлярный матрикс при фиброзе легких является топографически, химически и механически отличным от внеклеточного матрикса здорового легкого и по принципу обратной связи может усиливать фиброобразование [2, 3].

Некоторые звенья патогенеза ИЛФ и ИЗЛ в исходе перенесенной НКИ имеют общие генетические, иммунобиологические и биомеханические нарушения, что является весомым аргументом для настоятельности в отношении развития прогрессирующего фибротического фенотипа у пациентов с интерстициальными изменениями в легких после COVID-19 [4–6].

Повреждение альвеолярного эпителия является узловым событием в фиброгенезе при ИЗЛ, а также в развитии НКИ. Респираторный эпителий, в том числе альвеолоциты 1 и 2-го типа, благодаря экспрессии на своей поверхности специфических рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, бацигина (CD147), катепсина L1, интегринов  $\alpha\beta3$  и  $\alpha\beta6$ , глюкокорегулируемого белка 78 и других, являются своего рода «воротами» для интернализации и цитопатического действия вируса [7, 8]. О выраженном повреждении альвеолярного эпителия при НКИ, помимо гистологических данных, свидетельствует повышение уровня сывороточного уровня Кребса фон ден Лунгена – KL-6 [9–12]. Этот высокомолекулярный гликопротеин, высвобождаемый поврежденными альвеолоцитами 2-го типа, известен как биомаркер неблагоприятного прогноза и тяжести ИЛФ [13, 14]. Повторяющееся или массивное повреждение альвеолярного эпителия в условиях дефектной репарации приводит к избыточной продукции как провоспалительных, так и профиброзных медиаторов, среди которых особую роль играют трансформирующий фактор роста (ТФР)  $\beta$ , интерлейкин-6. ТФР в настоящее время отводится одно из центральных мест в развитии и поддержании процессов фиброобразования, полифункциональность которого приводит к активации фибробластов, трансдифференцировке миофибробластов, эпителиально-мезенхимальному переходу и продукции стромальными клетками избыточного количества экстрацеллюлярно-

го матрикса [2, 15, 16]. С. Vaz de Paula и соавт. сообщают о значимо большей экспрессии ТФР- $\beta$  в легочной ткани (ЛТ) у пациентов, умерших от НКИ [17]. Современные достижения в области генетики и биоинформатики позволили выявить сходства в экспрессируемых генах при ИЛФ и при поражении легких в рамках COVID-19 [6]. Таким образом, подобные сходства в цитокиновом репертуаре, клеточном микроокружении и генетическом базисе с ИЛФ легли в основу формирования концепций о риске развития прогрессирующего фиброза легких у пациентов, перенесших НКИ.

### **Опыт предшествующих эпидемий**

Наиболее свежо в памяти врачей распространение инфекции вируса пандемического гриппа А/Н1N1 2009 г., тяжелые случаи инфицирования которым осложнялись развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Особый интерес в контексте рассматриваемой проблемы представляют отдаленные последствия эпидемии. В исследовании P. Li и соавт. оценили динамику изменений в легких по данным компьютерной томографии и обнаружили, что выраженность фиброподобных изменений (ФПИ) в легких (ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазии и линейные паренхиматозные тяжи) достигала пика к 3-й неделе с момента дебюта заболевания и постепенно уменьшалась до полного разрешения в процессе динамического наблюдения [18]. Таким образом, справедливо предположение о том, что в основе данных изменений мог лежать не фиброз, развившийся на территории легочного интерстиция, а обратимые воспалительные изменения, альвеолярный коллапс и транзиторные перфузионные нарушения. Отечественные данные, полученные группой исследователей под руководством С.Н. Авдеева, подтверждают обратимость рентгенологических и функциональных нарушений у пациентов, перенесших грипп А/Н1N1, течение которого было осложнено развитием ОРДС [19].

Вспышка тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV, в начале 2000-х годов также поставила перед медицинским сообществом ряд важнейших вопросов, одним из которых был потенциальный риск развития фиброза и вероятность его прогрессии в исходе заболевания. Так, первоначальные данные свидетельствовали о наличии признаков фиброза в ЛТ умерших пациентов, соответствующих фибропролиферативной фазе ОРДС [20]. Однако данные длительного наблюдения за пациентами, перенесшими тяжелый острый респираторный синдром и имеющими ФПИ на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и сниженные параметры диффузионного теста, показали улучшение как функциональных, так и рентгенологических параметров у большинства больных. В свете полученных данных факт саморазрешения фиброза легочной паренхимы представляется крайне сомнительным, следовательно, изменения на КТ ОГК, воспринимаемые как фиброзные, могут иметь в своей основе принципиально иной патобиологический процесс [21–23].

Исследования, посвященные другой коронавирусной инфекции, вызванной MERS-CoV (вирусом ближневосточного респираторного синдрома), также не обошли стороной вопросы фиброобразования в ЛТ у пациентов, перенесших это заболевание. J. Kim и соавт. в эксперименте на мышинной модели заболевания показали выраженные гистологические признаки интерстициального фиброза с гиперэкспрессией фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$ , ТФР- $\beta$  и коллагена I и III типов [24]. Сообщения о длительном КТ-наблюдении за пациентами, перенесшими

ближневосточный респираторный синдром, отсутствуют. Группа исследователей из Индии представила результаты контрольного рентгенологического обследования у пациентов, выздоровевших от MERS-CoV, при котором в среднем через 43 дня на обзорной рентгенограмме ОГК у 1/3 пациентов имелись косвенные признаки фиброза (сетчатая деформация легочного рисунка) [25]. Однако очевидные ограничения в методологическом аппарате и сроке наблюдения не позволяют рассматривать выявленные рентгенологические изменения и их динамику как истинно фибротические. Совокупность сведений, накопленных в период предшествующих пандемий, не позволила получить универсальное представление о риске развития и прогрессии фиброза в исходе первично вирусного поражения ЛТ, и многие вопросы остаются нерешенными до настоящего времени и встали особенно остро в период пандемии НКИ.

### **COVID-19 и (прогрессирующий) фиброз: закономерный исход или казуистика?**

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемическом распространении НКИ, вызванной SARS-CoV-2. С галопирующим ростом числа заболевших COVID-19 так же стремительно увеличивалось количество публикаций, посвященных различным вопросам этиопатогенеза, диагностики, патоморфологии и патобиологии, а также лечения и прогноза данного заболевания. Раньше остальных в борьбу с НКИ вступили врачи из Китая, которым и принадлежат наиболее ранние публикации о заболевании. В небольших отчетах, анализирующих особенности рентгенологической визуализации, появляются сообщения о «фиброзных» изменениях в ЛТ у пациентов в разные сроки с момента появления клинических симптомов НКИ [26, 27]. Дальнейшие исследования тоже сообщали о персистенции и прогрессии ретикулярных изменений на КТ ОГК у части пациентов, перенесших COVID-19 [28]. В китайском проспективном исследовании из 135 включенных пациентов, перенесших НКИ, у 24% наблюдались остаточные изменения на КТ ОГК через год после выписки из стационара. Большинство пациентов демонстрировали последовательное рентгенологическое и функциональное улучшение в процессе динамического наблюдения. Ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования интерстициальных изменений в легких и прогрессирующего снижения параметров ЛФ [29]. О полном разрешении КТ-изменений за период однолетнего наблюдения у 93% пациентов (78 из 84) сообщают М. Voschino и соавт. Остаточные ФПИ (ретикулярные изменения, бронхоэктазии в зонах ретикулярных изменений) наблюдались только у 2% включенных в исследование пациентов. Случаев трансформации легочной паренхимы по типу «сотового легкого» и прогрессии ФПИ не зафиксировано [30]. В писании аутопсий 4 пациентов, умерших от НКИ, S. Tian и соавт. акцентировали внимание на распространенном фиброзе с отложением избытка внеклеточного матрикса в межальвеолярных перегородках, фибрина в альвеолярных пространствах и фибробластической пролиферации [31].

Не только рентгеноморфологическая характеристика патологии ЛТ, но и стойкость нарушения функциональных параметров представляет важнейшую клиническую информацию. А. Gerardo и соавт. исследовали параметры ЛФ у 53 пациентов, перенесших НКИ, через 3 и 6 мес после выписки. К 6-му месяцу наблюдения 47% пациентов имели нарушения объемно-скоростных параметров ЛФ, 28% пациентов – нарушение диффузионной способности легких [32]. Снижение показателя диффузионного теста

подтверждается результатами метаанализа, включившего 380 пациентов, перенесших COVID-19, среди которых у 39% отмечалось стойкое снижение показателя диффузионной способности легких. Однако выявленное в исследовании несоответствие снижения показателя диффузионного теста и форсированной жизненной емкости легких может свидетельствовать о преобладании перфузионных нарушений, а не фибротического ремоделирования структур легочного интерстиция [33]. В отечественном исследовании Н.А. Карчевская и соавт. также наблюдали постепенный регресс изменений на КТ ОГК у подавляющего большинства пациентов, перенесших НКИ, с объемом поражения более 50% ЛТ. Кроме того, установлено достоверное уменьшение перфузионных нарушений с течением времени [34]. Отсутствие признаков распространенного фиброза легочной паренхимы у пациентов, умерших в отдаленные сроки после НКИ, показано в исследовании М.В. Самсоновой и соавт. Основными находками на аутопсии были тромбозы мелких ветвей легочной артерии, микроинфаркты, геморагии и очаговые утолщения межальвеолярных перегородок. Таким образом, в очередной раз была подчеркнута важная роль нарушений легочной микроциркуляции и гемореологических показателей в определении исходной тяжести заболевания и последующей персистенции остаточных паренхиматозных изменений [35]. Отчасти противоположные данные получены группой исследователей из США, где среди 18 пациентов, подвергшихся хирургической биопсии по поводу длительно сохраняющихся респираторных симптомов и персистенции паренхиматозных изменений на КТ ОГК после перенесенной НКИ, у 50% (9/18) выявлены морфологические признаки обычной интерстициальной пневмонии. Интересно, что пациенты с обычной интерстициальной пневмонией принадлежали к старшей возрастной группе, и почти у 1/2 из них имелись хронические заболевания органов дыхания, предшествующие инфицированию COVID-19 [36].

Словом, текущая пандемия обострила ряд понятийных и терминологических сложностей: возникли сомнения в справедливости и уместности термина «фиброзные изменения» легочной паренхимы и «тракционные бронхоэктазии» при описании КТ ОГК у пациентов как в острый период COVID-19, так и в постковидном синдроме. Так, важным признаком фиброза легких на КТ является выявление тракционных бронхоэктазий. Необратимость последних и важная предиктивная роль при многих ИЗЛ (ИЛФ, фибротическом фенотипе гиперчувствительного пневмонита и др.) не вызывают сомнения. Однако все чаще появляются данные об обратимости принятых за тракционные бронхоэктазы изменений в отдаленный период после перенесенной НКИ. Q. Hu и соавт. сообщили о разрешении псевдотракционных бронхоэктазов у 75% пациентов через 4 мес после ОРДС, осложнившего течение НКИ [37]. Таким образом, представляется важным крайне осторожное использование терминов «фиброз» и «тракционные бронхоэктазы» в контексте описания рентгенологических изменений в исходе НКИ.

### **Заключение**

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – гетерогенная группа патологических состояний, происходящих на территории легочного интерстиция. Распространенность ИБЛ, по данным эпидемиологических исследований, составляет более 76 случаев на 100 тыс. населения в год в Европейском регионе [38]. Естественное течение и прогноз заболеваний, входящих в группу ИБЛ, могут диаметрально

различаться. Установлено, что во многом прогноз исхода ИБЛ определяется развитием фиброза интерстиция и темпом его прогрессирования [39]. В условиях пандемии стремительно нарастает популяция пациентов, имеющих сохраняющиеся респираторные симптомы и паренхиматозные аномалии на КТ ОГК после перенесенной НКИ. Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев происходит разрешение рентгенологических и функциональных нарушений, остается часть пациентов с высоким бременем респираторных симптомов, стойкими изменениями на КТ ОГК и нарушенными параметрами ЛФ. Фибротический их характер, а тем более прогрессирующий фенотип, представляются крайне редким явлением. Учитывая принадлежность большинства подобных пациентов к старшей возрастной группе, нельзя исключать тот факт, что COVID-19 и возрастающая доступность КТ высокого разрешения позволили выявить не диагностированные ранее или субклинически текущие ИЗЛ, а быть может, в части случаев НКИ хронологически совпала с дебютом ИЗЛ принципиально иной этиологии. Опубликованные данные морфологических исследований био- и аутопсийного материала свидетельствуют о том, что в большинстве случаев длительно сохраняющиеся ФПИ в легких могут быть представлены медленно разрешающейся организующейся пневмонией и, вероятно, коллапсом альвеол из-за дефекта эндогенного сурфактанта [40–42]. Кроме того, ключевые позиции в развитии поражения ЛТ у пациентов с НКИ в разные периоды заболевания занимают нарушения микроциркуляции и тромбоз мелких ветвей легочной артерии,

что отчасти подтверждается не только гистоморфологическими данными, но и обратимостью таких нарушений и успехом стратегий антикоагулянтной терапии. Большинство вопросов, обозначенных в статье, остается актуальными, и поиск ответов на них будет продолжен.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
ИБЛ – интерстициальные болезни легких  
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
КТ – компьютерная томография  
ЛТ – легочная ткань  
ЛФ – легочная функция

НКИ – новая коронавирусная инфекция  
ОГК – органы грудной клетки  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
ТФР – трансформирующий фактор роста  
ФПИ – фиброподобные изменения

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):32–47 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):32–47 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201320
2. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958–68. DOI:10.1056/NEJMra2005230
3. Mei Q, Liu Z, Zuo H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis. *Front Pharmacol*. 2022;12:797292. DOI:10.3389/fphar.2021.797292
4. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;302(1):228–40. DOI:10.1111/imr.12977
5. Udawadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S41–7. DOI:10.4103/lungindia.lungindia\_818\_20
6. Allen RJ, Guillen-Guio B, Croot E, et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2103132. DOI:10.1183/13993003.03132-2021
7. Aguiar JA, Tremblay BJ, Mansfield MJ, et al. Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2001123. DOI:10.1183/13993003.01123-2020
8. Calver CJ, John AE, Organ L, et al. The novel coronavirus SARS-CoV-2 binds RGD integrins and upregulates avb3 integrins in COVID-19 infected lungs. *Thorax*. 2021;76(Suppl. 1):A1-256. DOI:10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.37
9. D'Agnillo F, Walters KA, Xiao Y, et al. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19. *Sci Transl Med*. 2021;13(620):eabj7790. DOI:10.1126/scitranslmed.abj7790
10. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198–209. DOI:10.1111/his.14134
11. Peng DH, Luo Y, Huang LJ, et al. Correlation of Krebs von den Lungen-6 and fibronectin with pulmonary fibrosis in coronavirus disease 2019. *Clin Chim Acta*. 2021;517:48–53. DOI:10.1016/j.cca.2021.02.012
12. Xue M, Zhang T, Chen H, et al. Krebs von den Lungen-6 as a predictive indicator for the risk of secondary pulmonary fibrosis and its reversibility in COVID-19 patients. *Int J Biol Sci*. 2021;17(6):1565–73. DOI:10.7150/ijbs.58825
13. d'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, et al. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung

- disease: A comprehensive review. *Biomark Med.* 2020;14(8):665-74. DOI:10.2217/bmm-2019-0545
14. Chung C, Kim J, Cho HS, Kim HC. Baseline serum Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for the disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):8564. DOI:10.1038/s41598-022-12399-8
  15. Inui N, Sakai S, Kitagawa M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- $\beta$  and the ubiquitin-proteasome pathway. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6107. DOI:10.3390/ijms22116107
  16. Ye Z, Hu Y. TGF  $\beta$ 1: Gentlemanly orchestrator in idiopathic pulmonary fibrosis (Review). *Int J Mol Med.* 2021;48(1):132. DOI:10.3892/ijmm.2021.4965
  17. Vaz de Paula CB, Nagashima S, Liberalesso V, et al. COVID-19: Immunohistochemical analysis of TGF- $\beta$  signaling pathways in pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):168. DOI:10.3390/ijms23010168
  18. Li P, Zhang JF, Xia XD, et al. Serial evaluation of high-resolution CT findings in patients with pneumonia in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. *Br J Radiol.* 2012;85(1014):729-35. DOI:10.1259/bjr/85580974
  19. 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/Н1Н1. *Пульмонология.* 2011;(4):58-66 [Avdeev SN, Karchevskaya NA, Baimakanova GE, Cherniak AV. A one-year follow-up study of patients survived after ALI/ARDS caused by influenza A/H1N1. *Pulmonologiya.* 2011;(4):58-66 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66
  20. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1136-47. DOI:10.2353/ajpath.2007.061088
  21. Li TS, Gomersall CD, Joynt GM, et al. Long-term outcome of acute respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome (SARS): An observational study. *Crit Care Resusc.* 2006;8(4):302-8.
  22. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Severe acute respiratory syndrome: Thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(6):790-5. DOI:10.1097/00004728-200411000-00010
  23. Huntley CC, Patel K, Bil Bushra SE, et al. Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2022;8(2):00056-2022. DOI:10.1183/23120541.00056-2022
  24. Kim J, Yang YL, Jeong Y, Jang YS. Middle east respiratory syndrome-coronavirus infection into established hDPP4-transgenic mice accelerates lung damage via activation of the pro-inflammatory response and pulmonary fibrosis. *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(3):427-38. DOI:10.4014/jmb.1910.10055
  25. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(3):342-9. DOI:10.4103/ijri.IJRI\_469\_16
  26. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol.* 2020;214(6):1287-94. DOI:10.2214/AJR.20.22975
  27. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): A study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3306-9. DOI:10.1007/s00330-020-06731-x
  28. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
  29. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747-54. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00174-0
  30. Bocchino M, Lieto R, Romano F, et al. Chest CT-based assessment of 1-year outcomes after moderate COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2022;305(2):479-85. DOI:10.1148/radiol.220019
  31. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007-14. DOI:10.1038/s41379-020-0536-x
  32. Gerardo AM, Almeida T, Maduro S, et al. Función pulmonar, capacidad funcional y estado de salud en una cohorte de sobrevivientes de COVID-19 a los 3 y 6 meses después del alta hospitalaria. *Rev Med Clin.* 2021;20215(2):e11052105023.
  33. 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):328-37. DOI:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
  34. Карчевская Н.А., Skorobogach И.М., Черняк А.В., и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):378-88 [Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(3):378-88 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201399
  35. Самсонова М.В., Контрощиков А.С., Черняев А.Л., и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология.* 2021;31(5):571-9 [Samsonova MV, Kontorschikov AS, Cherniaev AL, et al. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):571-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579
  36. Konopka KE, Perry W, Huang T, et al. Usual interstitial pneumonia is the most common finding in surgical lung biopsies from patients with persistent interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine.* 2021;42:101209. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101209
  37. Hu Q, Liu Y, Chen C, et al. Reversible bronchiectasis in COVID-19 survivors with acute respiratory distress syndrome: Pseudobronchiectasis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:739857. DOI:10.3389/fmed.2021.739857
  38. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: Systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther.* 2021;38(2):854-67. DOI:10.1007/s12325-020-01578-6
  39. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20(1):57. DOI:10.1186/s12931-019-1022-1
  40. Ng BH, Ban AY, Nik Abeed NN, Faisal M. Organising pneumonia manifesting as a late-phase complication of COVID-19. *BMJ Case Reports.* 2021;14(10):e246119. DOI:10.1136/bcr-2021-246119
  41. Golbets E, Kaplan A, Shafat T, et al. Secondary organizing pneumonia after recovery of mild COVID-19 infection. *J Med Virol.* 2022;94(1):417-23. DOI:10.1002/jmv.27360
  42. Аверьянов А.В., Дивакова Т.И., Балионис О.И., и др. Постковидное поражение легких с дыхательной недостаточностью: есть ли терапевтические инструменты? *Практическая пульмонология.* 2021;(3):11-5 [Averyanov AV, Divakova TI, Balionis OI, et al. Post-COVID lung tissue damage with respiratory failure: Are there any therapeutic tools? *Practical Pulmonology.* 2021;(3):11-5 (in Russian)]. DOI:10.24412/2409-6636-2021-12416

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Эозинофилия крови у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом, получающих лечение дупилумабом

А.Ю. Петухова<sup>✉</sup>, А.С. Громов, Р.В. Соловьев, С.Г. Филиппова, Э.Р. Прокопьева

ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №6 город Екатеринбург», Екатеринбург, Россия

## Аннотация

Бронхиальная астма и хронический полипозный риносинусит являются заболеваниями, ассоциированными с T2-воспалительным иммунным ответом. Данные нозологии могут носить сочетанный характер, создавая предпосылки для более тяжелого течения мультиморбидности, требующей применения генно-инженерной биологической терапии. Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело, которое способно специфически связываться с  $\alpha$ -субъединицей рецептора интерлейкина (ИЛ)-4 и блокировать действие ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих ключевую роль в развитии T2-воспаления. Многочисленные исследования продемонстрировали высокую эффективность данного лекарственного препарата. Иногда применение дупилумаба может сопровождаться повышением эозинофилов в крови. В статье представлены научный обзор и собственный опыт ведения пациентов с дупилумаб-ассоциированной эозинофилией, а также алгоритм обследования данной группы больных с целью своевременной диагностики таких заболеваний, как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофильная пневмония и др. Необходимо отметить, что чаще всего эозинофилия во время таргетной терапии дупилумабом носит временный характер и не вызывает клинических проявлений.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хронический полипозный риносинусит, дупилумаб, эозинофилия, клинический случай

**Для цитирования:** Петухова А.Ю., Громов А.С., Соловьев Р.В., Филиппова С.Г., Прокопьева Э.Р. Эозинофилия крови у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом, получающих лечение дупилумабом. Терапевтический архив. 2024;96(3):303–308. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202650

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Blood eosinophilia in patients with severe bronchial asthma and chronic polypous rhinosinusitis treated with dupilumab: A review

Anna Yu. Petukhova<sup>✉</sup>, Aleksey S. Gromov, Robert V. Solovyov, Svetlana G. Filippova, Elmira R. Prokopieva

Central City Clinical Hospital No. 6, Ekaterinburg, Russia

## Abstract

Bronchial asthma and chronic polypous rhinosinusitis are diseases associated with a T2-inflammatory immune response. These nosologies can be combined, creating the preconditions for a more severe course of multimorbidity, requiring the use of genetic engineering biological therapy. Dupilumab is a monoclonal antibody that can specifically bind to the alpha subunit of the interleukin-4 receptor and block the action of interleukins 4 and 13, which play a key role in the development of T2 inflammation. Numerous studies have demonstrated the high effectiveness of this medicament. The use of dupilumab in some cases may be accompanied by an increase in eosinophils in the blood. This article presents scientific base and our own experience in treating patients with dupilumab-associated eosinophilia, in addition we describe an algorithm for examining this group of patients for the purpose of timely diagnosis of diseases such as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic pneumonia, etc. It should be noted that in the most cases eosinophilia during targeted therapy with dupilumab is temporary and does not cause clinical manifestations.

**Keywords:** bronchial asthma, chronic polypous rhinosinusitis, dupilumab, eosinophilia, clinical case

**For citation:** Petukhova AYu, Gromov AS, Solovyov RV, Filippova SG, Prokopieva ER. Blood eosinophilia in patients with severe bronchial asthma and chronic polypous rhinosinusitis treated with dupilumab: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2024;96(3):303–308. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202650

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Петухова Анна Юрьевна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, врач – аллерголог-иммунолог, зав. городским амбулаторно-консультативным отд-нием аллергологии и иммунологии. E-mail: anna-petuhova@mail.ru

Громов Алексей Сергеевич – врач – аллерголог-иммунолог городского амбулаторно-консультативного отд-ния аллергологии и иммунологии

Соловьев Роберт Владимирович – канд. мед. наук, глав. врач

Филиппова Светлана Георгиевна – зам. глав. врача по амбулаторно-поликлинической службе

Прокопьева Эльмира Рашидовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части

<sup>✉</sup>Anna Yu. Petukhova. E-mail: anna-petuhova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5103-2446

Aleksey S. Gromov. ORCID: 0009-0008-5345-7510

Robert V. Solovyov. ORCID: 0009-0004-5821-4340

Svetlana G. Filippova. ORCID: 0009-0007-3066-8609

Elmira R. Prokopieva. ORCID: 0009-0005-7139-0725

## Введение

T2-воспаление играет значимую роль в развитии таких заболеваний, как бронхиальная астма (БА), хронический полипозный риносинусит (ХПРС), аллергический ринит, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит и др. Несмотря на имеющиеся различия в патогенезе, превалирующим механизмом формирования всех приведенных заболеваний является T2-воспаление [1]. По данным общероссийского регистра тяжелой БА, у 94,8% пациентов заболевание ассоциировано с T2-воспалением [2]. T2-воспалительный ответ является преобладающим эндотипом ХПРС в Европе и наблюдается у 91% пациентов [3]. Учитывая наличие единых патофизиологических механизмов развития T2-ассоциированных заболеваний, около 20% пациентов с БА имеют сопутствующий ХПРС [4].

Современные стратегии фармакотерапии тяжелой неконтролируемой БА и ХПРС направлены на персонализированный подход к лечению, основанный на индивидуальных характеристиках пациента и эндотипе болезни. Имеющаяся в настоящее время генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) нацелена на конкретные воспалительные пути, участвующие в патогенезе БА и ХПРС, особенно у пациентов с эндотипом, обусловленным T2-воспалением. Уникальным по широте воздействия на T2-воспаление является генно-инженерный биологический препарат дупилумаб, представляющий собой полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с  $\alpha$ -субъединицей рецептора интерлейкина (ИЛ)-4 (ИЛ-4R $\alpha$ ), являющейся общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Соответственно, подавляется функция сразу 2 цитокинов, играющих ключевую роль в поддержании эозинофильного аллергического и неаллергического воспаления [5, 6]. В условиях реальной клинической практики продемонстрировано, что таргетная терапия (ТТ) дупилумабом у пациентов с тяжелой БА и сопутствующими T2-ассоциированными заболеваниями, включая атопический дерматит и полипозный риносинусит, приводит к улучшению контроля астмы и функции внешнего дыхания, снижению частоты среднетяжелых и тяжелых обострений, связанных с применением системных глюкокортикостероидов (СГКС) и/или госпитализацией, положительно влияет на качество жизни (КЖ) и течение коморбидных заболеваний [7].

## Клиническое наблюдение 1

*Пациентка С., 39 лет.* Обратилась в городское амбулаторно-консультативное отделение аллергологии и иммунологии ГБУЗ СО ЦГКБ №6 г. Екатеринбурга с жалобами на приступы удушья, в том числе ночью, потребность в короткодействующих В2-агонистах (КДБА) до 8 раз в сутки, свистящее дыхание, сухой приступообразный кашель, одышку при выполнении повседневных физических нагрузок, выраженную заложенность носа и снижение обоняния.

На момент обращения пациентка получала ежедневно базисную терапию формотеролом + будесонидом 12/400 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки в течение 3 лет, а также дополнительно в течение последних 6 мес принимала монтелукаст 10 мг по 1 таблетке в сутки. Для контроля над назальной обструкцией применяла мометазона фураат 50 мкг по 2 инсуффляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки на протяжении последних 5 лет с перерывами каждые 4–6 мес.

Диагноз БА установлен в 17 лет, ХПРС – в 28 лет. Более 15 лет БА характеризовалась среднетяжелым персистирующим течением с редкими обострениями, не более 1 раза

в 2–3 года, и контролировалась ежедневным применением средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Триггерами обострений являлись физическая нагрузка и острые респираторные заболевания. В 33 года отметила ухудшение состояния, когда после перенесенного простудного заболевания приступы удушья и потребность в КДБА стали ежедневными, появилась необходимость в ежемесячных курсах небулайзерной терапии суспензией будесонида 1000–2000 мкг/сут курсами 7 дней, а также потребность в лечении СГКС курсами 5–7 дней 1 раз в 2–3 мес.

Симптомы назальной обструкции и снижение обоняния являлись изначально выраженными, а на фоне нерегулярного применения интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС) привели к полипотомии через 1 год после верификации ХПРС. Повторная полипотомия выполнена через 6 лет после первой, на фоне прогрессирующих симптомов, несмотря на регулярное использование ИНГКС.

Аллергоанамнез спокоен. При контакте с домашней пылью, животными, пылью, плесенью аллергические реакции отрицает. Клинические проявления (КП) пищевой и лекарственной гиперчувствительности, включая непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов и ацетилсалициловой кислоты, отрицает. При проведении кожного аллергологического тестирования в период верификации диагноза сенсibilизации к бытовым и эпидермальным аллергенам не выявлено. У сына диагностирован атопический дерматит.

На момент обращения тест по оценке контроля астмы (Asthma Control Test – АСТ) составил 11 баллов, заложенность носа по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценена пациенткой в 8 баллов.

При обследовании получены следующие данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Флюорография – без патологии. КТ придаточных пазух носа (КТ ППН) – полипозный риносинусит, искривление перегородки носа (протокол и запись исследования на электронном носителе не предоставлены). Эозинофилы в общем анализе крови в течение последнего года: 449–306–966 кл/мкл. Спирометрия: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) = 1,84 (58,6%) – 2,23 (72,6%), объем форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) = 2,33 (71,9%) – 2,49 (76,7%), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ=0,8–0,9; коэффициент бронходилатации 390 мл (21%). Фадиа топ (ингаляционная панель) – класс сенсibilизации 0. Уровень иммуноглобулина (Ig) E общего – 59 МЕ/мл. Паразитарные инвазии исключены.

Таким образом, на основании жалоб пациентки, данных анамнеза и по результатам обследования установлен диагноз. БА, неаллергическая, эозинофильный эндотип, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая. Хронический полипозный риносинусит.

В связи с тяжелым не контролируемым высокими дозами ИГКС течением БА с частыми обострениями и наличием сопутствующего ХПРС с полипотомиями, по результатам консилиума с главным внештатным специалистом аллергологом-иммунологом Минздрава Свердловской области назначена ГИБТ лекарственным препаратом дупилумаб в инициирующей дозе 600 мг подкожно – однократно, далее – по 300 мг, подкожно, 2 раза в месяц.

Дальнейшее наблюдение пациентки на фоне терапии дупилумабом выявило явную положительную динамику. Так, через 4 мес количество дневных приступов удушья уменьшилось до 1–2 раз в неделю, а через 6 мес терапии отмечалось их полное отсутствие. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении ночных приступов затрудненного дыхания. Показатель АСТ составил 23 балла. Сово-

купность изменений симптоматики привела к отсутствию потребности в КДБА. Пациентка отметила улучшение носового дыхания (ВАШ=3 балла) и полное восстановление обоняния.

Через 6 мес ТТ дупилумабом нарушения бронхиальной обструкции на спирометрии отсутствовали:  $ОФВ_1 = 2,39$  (85,6%) –  $2,47$  (92,1%),  $ФЖЕЛ = 2,8$  (88,1%) –  $3,1$  (99%),  $ОФВ_1/ФЖЕЛ = 0,8–0,9$ ; бронходилатационный тест – отрицательный.

Однако по данным общего анализа крови предполагаемого снижения уровня эозинофилов крови не произошло. После 6 мес ГИБТ эозинофилия составила 1009 кл/мкл. В связи с высокими значениями эозинофилов с целью исключения системных заболеваний, ассоциированных с гиперэозинофилией, проведена оценка уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) IgG, титр которых находился в пределах референсных значений и составил <1:40.

После 12 мес лечения дупилумабом, на фоне сохраняющейся эозинофилии (1220 кл/мкл) при полном контроле над БА (АСТ=25 баллов) и ХПРС (ВАШ=2 балла), проведен контроль КТ органов грудной клетки (КТ ОГК), по результатам которой патологии легких и средостения не выявлено.

В связи с сохраняющейся эозинофилией крови (через 24 мес ГИБТ – 1645 кл/мкл, через 36 мес – 896 кл/мкл) пациентке проводили ежегодный мониторинг лабораторно-инструментальных исследований для исключения системных васкулитов, в частности эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), эозинофильной пневмонии, гиперэозинофильного синдрома, а также инфекционных заболеваний, вызванных грибами рода *Aspergillus* – аллергического бронхолегочного аспергиллеза. При этом показатели АНЦА IgG, IgE общего, IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus* всегда находились в пределах референсных значений. По данным лабораторного мониторинга (анализ кала на яйца гельминтов, оценка уровня IgG в крови) паразитарные инвазии также не обнаружены. Согласно результатам ежегодной оценки КТ ОГК патологические изменения органов грудной клетки отсутствовали.

Через 36 мес лечения дупилумабом на КТ ППН отмечалась минимальная активность гиперпластического процесса: в основной пазухе определялось незначительное утолщение слизистой оболочки, в лобных пазухах пневматизация была сохранена, верхнечелюстные пазухи визуализировались с небольшим пристеночным утолщением слизистой, больше выраженным слева. Отмечалось сужение остиомаатального комплекса с двух сторон. Ячейки решетчатого лабиринта были заполнены патологическим содержимым. Носовые ходы незначительно сужены с обеих сторон за счет утолщения слизистой оболочки, носовая перегородка несколько искривлена влево.

Необходимо отметить, что полный клинический контроль над симптомами БА (АСТ=25 баллов) и ХПРС (ВАШ=2–3 балла) также соблюдался на протяжении 3 последовательных лет ТТ дупилумабом и продолжает сохраняться и в настоящее время. Обострения БА отсутствуют с начала ГИБТ. Следовательно, данный факт позволяет говорить о ремиссии Т2-ассоциированных заболеваний у пациентки. Исходя из соотношения «риск-польза», принято решение о дальнейшем продолжении терапии дупилумабом.

## Клиническое наблюдение 2

Пациент Ф., 60 лет. Обратился к врачу-оториноларингологу с жалобами на выраженную заложенность носа с оценкой по ВАШ=9 баллов, исчезновение обоняния и

нарушение сна в связи с отсутствием носового дыхания. Симптомы сохранялись на фоне сочетанного применения мометазона фуората 50 мкг по 2 инсуффляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки с монтелукастом 10 мг по 1 таблетке в сутки.

Из истории болезни известно, что пациент отмечает затруднение носового дыхания с 30 лет. В 60 лет, на фоне прогрессирующей назальной обструкции, исчезает обоняние. В это же время, в связи с неэффективностью фармакотерапии ИНГКС и выраженным снижением КЖ (нарушение ночного сна, сонливость днем, снижение повседневной активности), ему проведена полипотомия носа. Через год наступил рецидив назальных симптомов со снижением обоняния и потребностью в интраназальных деконгестантах до 10 раз в сутки, в том числе в ночные часы.

Через 3 года после операции, на фоне прогрессирующей назальной обструкции, у пациента впервые появляются приступы удушья, сопровождаемые свистящим дыханием, прогрессирует одышка. По результатам дообследования пульмонологом установлен диагноз БА средней степени тяжести. На фоне проводимой ингаляционной терапии беклометазоном + формотеролом 100/6 мкг по 1 дозе 2 раза в сутки достигли полного контроля над заболеванием с отсутствием обострений и потребности в КДБА.

Аллергоанамнез спокоен. При контакте с домашней пылью, животными, пыльной аллергические проявления отсутствуют. Лекарственную и пищевую гиперчувствительность отрицает. Наследственность не отягощена по аллергологической патологии.

Оториноларингологический статус: носовое дыхание затруднено, носовые ходы сужены справа и слева за счет выраженного отека, слизистое отделяемое в полости носа; нижние носовые раковины гипертрофированы, отечны, многочисленные полипы в обоих носовых ходах; носовая перегородка искривлена с двух сторон.

При обследовании получены следующие данные лабораторных и инструментальных методов исследования. КТ ППН: в лобных, основной и гайморовых пазухах неравномерное протяженное утолщение слизистой с бугристыми внутренними контурами, с субтотальной obturацией просвета левой верхнечелюстной пазухи. Ячейки решетчатой кости диффузно заполнены патологическим содержимым неоднородной КТ-плотности с истончением костных септ. Носовые ходы субтотально obturированы полиповидными разрастаниями разных размеров и формы, достигающими хоан. Носовая перегородка S-образно искривлена. Носовые раковины с плохой визуализацией. Заключение: КТ-признаки полипозного пансинусита, хоанальные полипы, S-образное искривление носовой перегородки.

Флюорография – органы грудной клетки без патологии. Эозинофилия крови в течение 3 последовательных лет: 1227–988–1539 кл/мкл. IgE общий = 112 МЕ/мл. При дообследовании у врача – аллерголога-иммунолога, по результатам кожного аллергологического тестирования, выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам, пыльце деревьев, луговых и сорных трав. При этом КП выявленной сенсibilизации у пациента отсутствовали.

На спирометрии:  $ОФВ_1 = 3,08$  (79%)– $3,12$  (80%),  $ФЖЕЛ = 3,63$  (88%)– $3,79$  (92%);  $ОФВ_1/ФЖЕЛ = 0,84–0,82$ ; коэффициент бронходилатации – 40 мл (1%).

Паразитарные инвазии не обнаружены.

Таким образом, на основании жалоб пациента, данных анамнеза и результатов проведенного обследования установлен диагноз. Хронический полипозный риносинусит, однократная полипотомия в анамнезе. Аносмия. БА, не-

аллергическая, эозинофильный эндотип, персистирующее течение, средней степени тяжести, контролируемая. Латентная сенсibilизация к бытовым и пыльцевым аллергенам.

В связи с отсутствием контроля над симптомами ХПРС и рецидивом полипов после проведенного оперативного лечения, по результатам консилиума с главным внештатным специалистом-оториноларингологом Минздрава Свердловской области пациенту назначена ГИБТ лекарственным препаратом дупилумаб 300 мг подкожно 2 раза в месяц. Инициация ГИБТ проведена в условиях оториноларингологического отделения круглосуточного стационара ГАУЗ СО ГКБ №40 с последующей маршрутизацией через 6 мес в дневной стационар городского амбулаторно-консультативного отделения аллергологии и иммунологии ГБУЗ СО ЦГКБ №6 г. Екатеринбурга.

Через 6 мес ГИБТ дупилумабом наблюдалась отчетливая положительная динамика. Пациент сообщил, что заложенность носа присутствует только в утренние и ночные часы, восстановился ночной сон, появилась дневная активность, улучшились память и концентрация внимания на работе, исчезла одышка. При этом сохранялась anosmia. Приступы удушья, потребность в КДБА отсутствовали.

Данные шкал и опросников: ВАШ (заложенность носа) = 5 баллов; сино-назальный оценочный тест = 17 баллов, АСТ=25 баллов.

При этом на фоне значительного уменьшения назальных симптомов и контролируемого течения БА сохранялась эозинофилия крови – 1152 кл/мкл.

Через 12 мес ТТ дупилумабом пациент отмечал дальнейшее уменьшение заложенности носа с ВАШ=3 балла. При этом сино-назальный оценочный тест снизился до 5 баллов, пациент впервые за многие годы начал ощущать резкие запахи.

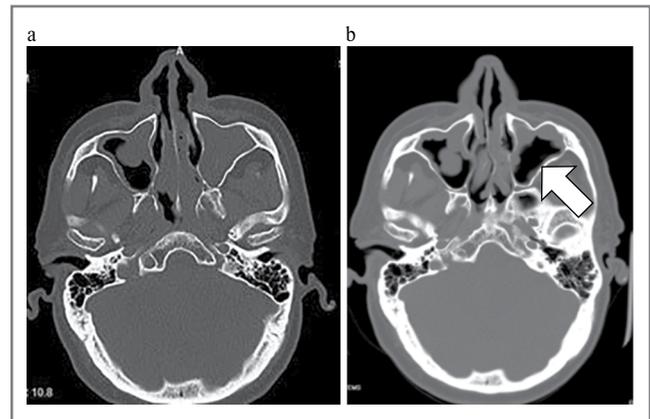
На фоне сохраняющейся эозинофилии крови, составившей 1325 кл/мкл, пациенту проведен контроль уровня антител к миелопероксидазе, IgE общего, а также IgG и E к *Aspergillus fumigatus*. Все перечисленные показатели находились в пределах референсных значений. Согласно КТ ОГК патологические изменения отсутствовали.

По данным контрольной КТ ППН, через 12 мес проводимой ГИБТ дупилумабом отмечалась существенная положительная динамика в виде сокращения полиповидных разрастаний, уменьшения толщины слизистой оболочки околоносовых пазух, особенно в левой верхнечелюстной пазухе (рис. 1). Отмечалось восстановление пневматизации основной пазухи. Суостья верхнечелюстных пазух были сужены с двух сторон за счет утолщения слизистой. В верхнечелюстных пазухах определялось утолщение слизистой оболочки до 14 мм слева и до 20 мм справа. В ячейках решетчатого лабиринта сохранялось патологическое содержимое до 29 ЕдХ. Значительно уменьшилось утолщение лобных пазух, которое составило не более 4 мм. Носовые ходы были сужены за счет полиповидного утолщения слизистой. Носовая перегородка S-образно искривлена.

Учитывая отсутствие КП эозинофилии, практически полное восстановление носового дыхания и частичное восстановление обоняния, при сохраняющемся контроле над симптомами БА и существенном улучшении КЖ пациента, исходя из соотношения «риск-польза», ГИБТ дупилумабом продолжается по настоящее время.

## Обсуждение

По результатам многочисленных исследований дупилумаб продемонстрировал оптимальный профиль эффек-



**Рис. 1.** КТ ППН пациента Ф.: **a** – до терапии дупилумабом; **b** – через 12 мес терапии дупилумабом. Наблюдается уменьшение тотального заполнения ППН полипозными массами, появляется пневматизация. Особенно отчетливо указанные изменения определяются в левой верхнечелюстной пазухе (стрелка).

**Fig. 1.** CT of paranasal sinuses of patient's F.: **a** – before dupilumab therapy; **b** – after 12 months of dupilumab therapy. There is a decrease in the total filling of paranasal sinuses with polyposis masses and aeration appears. The changes are clearly detected in the left maxillary sinus (arrow).

тивности и безопасности при лечении T2-ассоциированных заболеваний [8, 9]. При этом одним из нежелательных явлений (НЯ) ГИБТ дупилумабом является транзиторная эозинофилия. Однако необходимо отметить, что преходящее повышение эозинофилов обычно незначительно с клинической точки зрения и связано с механизмом действия лекарственного препарата. В ходе проводимых исследований и клинических наблюдений также сообщалось о редких случаях гиперэозинофилии, связанной с такими клиническими состояниями, как ЭГПА и гиперэозинофильный синдром, причем данные случаи связаны со стероидсберегающим эффектом препарата или естественным течением основного заболевания, а не с прямой причинно-следственной связью с терапией дупилумабом [10].

Так, по данным одного из метаанализов, оценивающих эозинофилию крови у пациентов с различными T2-зависимыми заболеваниями, лечение дупилумабом приводило к транзитному увеличению количества эозинофилов при БА, ХПРС и атопическом дерматите. При этом эозинофилия в основном не сопровождалась КП и не оказывала заметного влияния на эффективность лечения. Только у 7 из 4666 пациентов наблюдались КП эозинофилии, причем у 6 из них уровень эозинофилии составил более 3000 кл/мкл. Кроме того, 2 случая НЯ, вероятно связанных с эозинофилией, зарегистрированы у пациентов с ХПРС, получавших плацебо. Интересно, что у пациентов с эозинофильным эзофагитом не наблюдалось транзитного повышения количества эозинофилов крови [1].

В исследовании VENTURE в группе дупилумаба выявлено больше случаев транзиторной эозинофилии по сравнению с плацебо (14% vs 1%). В группе дупилумаба было больше пациентов со средним транзитным повышением количества эозинофилов в крови по сравнению с исходным уровнем по сравнению с группой плацебо, при этом у 13% наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови более 3000 кл/мкл. К концу периода лечения дупилумабом повышенный уровень эозинофилов в крови возвращался к

исходному уровню. Транзиторная эозинофилия не сопровождалась КП или неблагоприятными последствиями [11].

В исследованиях SINUS-24 и SINUS-52, как и в предыдущих исследованиях дупилумаба, наблюдалась транзиторная и не значимое повышение среднего (но не медианного) уровня эозинофилов в крови у пациентов с ХПРС, получавших дупилумаб. В исследовании SINUS-52 количество эозинофилов вернулось к исходному уровню к концу 52-недельного периода лечения. У 4 пациентов наблюдалась клинически значимая эозинофилия, описанная как НЯ, связанное с лечением: у одного пациента наблюдалась ЭГПА во время лечения дупилумабом; у одного пациента отмечена эозинофилия, сопровождавшаяся артралгией, обострением астмы и бессонницей на фоне терапии дупилумабом; у одного пациента наблюдался ЭГПА спустя более 300 дней после однократного введения дупилумаба; у одного пациента отмечен ЭГПА в группе плацебо [12].

Конкретная причина временного повышения уровня эозинофилов после введения дупилумаба не известна. Предполагаемый механизм временного увеличения количества эозинофилов заключается в ингибировании опосредованной ИЛ-4 и ИЛ-13 продукции эотаксинов и молекул адгезии клеток сосудистого эндотелия 1, что приводит к снижению миграции эозинофилов в ткани дыхательных путей. Данное действие может привести к временному увеличению количества циркулирующих эозинофилов [13, 14].

Необходимо отметить, что при проведении отбора на ГИБТ кандидатов с тяжелыми Т2-ассоциированными заболеваниями важное значение приобретает предварительное обследование пациентов с целью исключения первичных и вторичных эозинофилий. На практике лечащему врачу чаще приходится сталкиваться с необходимостью дифференциальной диагностики именно с неклональными (вторичными) эозинофилиями. К таким заболеваниям, помимо Т2-ассоциированных, принято относить некоторые системные васкулиты (ЭГПА, узелковый полиартериит) и ревматологические заболевания (системную красную волчанку, эозинофильный фасциит, ревматоидный артрит), острые и хронические эозинофильные пневмонии, в том числе синдром Леффлера, а также паразитарные инвазии (токсоплазмоз, токсокароз и другие), аллергический бронхолегочный аспергиллез, первичные эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания кишечника, целиакию, дерматологические заболевания неаллергического генеза – синдром Уэллса. Проводя дифференциальную диагностику, необходимо помнить о негематологических и гематологических неопластических процессах, при которых эозинофилы не являются частью неопластического клона, среди которых системный мастоцитоз, солидные опухоли, лимфомы и острый лимфобластный лейкоз [15].

Согласно международным рекомендациям 2023 г. (Global Initiative for Asthma – GINA), программа предварительного обследования претендентов на ГИБТ при текущем уровне эозинофилии  $\geq 300$  кл/мкл должна включать диагностику паразитарных инвазий и проведение лечения в случае их выявления [16]. Необходимо отметить, что предварительная диагностика перед назначением ГИБТ и лабораторный скрининг паразитарных инвазий (трехкратное исследование кала на яйца гельминтов, серодиагностика – определение антител к паразитам, выявление возбудителей методом полимеразной цепной реакции) в процессе применения ТТ приобретают важное значение в эндемичных по данным инфекциям районах проживания пациентов.

В случае гиперэозинофилии  $\geq 1500$  кл/мкл необходимо исключение ЭГПА, в том числе определение АНЦА в сыворотке крови и проведение КТ ППН [16]. Учитывая наличие доказанного стероидсберегающего эффекта дупилумаба, у некоторых пациентов со стероидзависимой БА отмена СГКС может приводить к манифестации ЭГПА, который ранее не диагностировали и расценивали как БА. Соответственно, важно учитывать классификационные критерии данного заболевания для своевременной верификации диагноза как до ГИБТ, так и в процессе ее проведения.

Необходимо подчеркнуть, что ведение пациентов с Т2-ассоциированными заболеваниями, такими как БА и ХПРС, требует междисциплинарного подхода с участием врачей: аллерголога-иммунолога, пульмонолога, оториноларинголога. Для исключения системных, инфекционных, а также гематологических заболеваний, ассоциированных с эозинофилией, необходимы консультации врача-ревматолога, инфекциониста (паразитолога) и, в некоторых случаях, гематолога. Врачам, осуществляющим отбор пациентов для назначения ГИБТ, также следует помнить о том, что одним из критериев выбора биологической ТТ дупилумабом является диапазон эозинофилов крови  $\geq 150$  кл/мкл и  $\leq 1500$ /мкл [16].

## Заключение

Таким образом, наличие стойкой эозинофилии у пациентов как на этапе выбора, так и в период проведения ТТ, в том числе дупилумабом, требует тщательного наблюдения за КП и мониторинга лабораторно-инструментальных показателей для своевременной диагностики и лечения заболеваний, которые являются истинной причиной эозинофилии в конкретной клинической ситуации. При этом следует подчеркнуть, что накопленный многолетний научный опыт, а также представленные клинические наблюдения авторов данной публикации свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ГИБТ дупилумабом.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Список сокращений**

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
 БА – бронхиальная астма  
 ВАШ – Визуальная аналоговая шкала  
 ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия  
 ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид  
 ИЛ – интерлейкин  
 ИНГКС – интраназальный глюкокортикостероид  
 КДБА – короткодействующий В2-агонист  
 КЖ – качество жизни  
 КП – клиническое проявление  
 КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

КТ ППН – компьютерная томография придаточных пазух носа  
 НЯ – нежелательное явление  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 СГКС – системный глюкокортикостероид  
 ТТ – таргетная терапия  
 ФЖЕЛ – объем форсированной жизненной емкости легких  
 ХПРС – хронический полипозный риносинусит  
 ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом  
 Ig – иммуноглобулин  
 АСТ (Asthma Control Test, ACT) – тест по оценке контроля астмы

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(10):2695-709. DOI:10.1016/j.jaip.2022.05.019
- Белевский А.С., Ненасева Н.М., Кравченко Н.Ю., и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2022;94(7):865-71 [Belevskiy AS, Nenasheva NM, Kravchenko NYu, et al. Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(7):865-71 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. S29):1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600
- Ricciardolo FLM, Levra S, Sprio AE, et al. A real-world assessment of asthma with chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):65-71. DOI:10.1016/j.anai.2020.03.004
- Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy.* 2014;7:123-30. DOI:10.2147/JAA.S52387
- Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor  $\alpha$  antagonist. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):516-22.e4. DOI:10.1016/j.jaci.2012.03.030
- Фомина Д.С., Федосенко С.В., Бобрикова Е.Н., и др. Эффективность дупилумаба в реальной практике лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и атопического дерматита. *Терапевтический архив.* 2023;95(7):568-73 [Fomina DS, Fedosenko SV, Bobrikova EN, et al. Efficacy of dupilumab in real practice in the treatment of severe forms of asthma and atopic dermatitis (comparative retrospective study). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(7):568-73. DOI:10.26442/00403660.2023.07.202309 (in Russian)].
- Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):11-25. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00322-2
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
- Caminati M, Micheletto C, Norelli F, et al. Safety of dupilumab in T2 airways conditions: focus on eosinophilia across trials and real-life evidence. *Expert Opin Biol Ther.* 2024;24(1-2):15-23. DOI:10.1080/14712598.2024.2304556
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-85. DOI:10.1056/NEJMoa1804093
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
- Shinkai A, Yoshisue H, Koike M, et al. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol.* 1999;163(3):1602-10
- Yoshifuku K, Matsune S, Ohori J, et al. IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology.* 2007;45(3):235-41.
- Butt NM, Lambert J, Ali S, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol.* 2017;176(4):553-72. DOI:10.1111/bjh.14488
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report>. Accessed: 02.12.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.02.2024



OMNIDOCTOR.RU



# О становлении отечественной пульмонологии: формирование учения о болезнях легких (1-я половина XX века)

В.И. Бородулин<sup>1</sup>, Е.Н. Банзельюк<sup>2</sup>, А.В. Тополянский<sup>✉3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Представленные в историко-медицинской и терапевтической литературе статьи по истории отечественной пульмонологии содержат материалы к этой истории, но их авторы не решали задачу последовательного ее изложения с выделением этапов становления и основоположников. Авторы данного исследования критически рассмотрели литературные и архивные первоисточники, впервые предложили выделение трех этапов становления отечественной пульмонологии и указали восемь ее основоположников. Статья посвящена первому этапу истории пульмонологии – формированию учения о болезнях легких. Второй (формирование пульмонологии как самостоятельного научного направления в клинике внутренних болезней) и третий (организационное оформление пульмонологии как новой самостоятельной клинической научно-учебной дисциплины и врачебной специальности, т.е. ее институционализация) этапы будут рассмотрены в последующих публикациях.

**Ключевые слова:** Н.Я. Чистович, Ф.Г. Яновский, Г.Р. Рубинштейн, Б.Е. Вотчал, Н.С. Молчанов, А.Е. Рабухин, М.И. Перельман, А.Г. Чучалин, история медицины, этапы истории пульмонологии

**Для цитирования:** Бородулин В.И., Банзельюк Е.Н., Тополянский А.В. О становлении отечественной пульмонологии: формирование учения о болезнях легких (1-я половина XX века). Терапевтический архив. 2024;96(3):309–311. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202640

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

## On the formation of Russian pulmonology: the development of the doctrine of lung diseases (first half of the 20th century)

Vladimir I. Borodulin<sup>1</sup>, Egor N. Banzelyuk<sup>2</sup>, Aleksey V. Topolyanskiy<sup>✉3</sup>

<sup>1</sup>Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

The articles on the history of Russian pulmonology presented in the historical, medical and therapeutic literature contain materials for this history, but their authors did not solve the problem of its consistent presentation, highlighting the stages of formation and founders. The authors of this study critically reviewed the literary and archival primary sources, for the first time proposed the identification of three stages in the development of Russian pulmonology and indicated eight of its founders at these stages. The abundance of material did not allow us to present it in one article. This article is devoted to the 1st stage of the history of pulmonology – the formation of the doctrine of lung diseases. The second (development of pulmonology as an independent scientific direction in internal diseases) and the third (organizational design of pulmonology as a new independent clinical scientific and educational discipline and medical specialty, i.e. its institutionalization) stages will be discussed in the next articles.

**Keywords:** N.Ya. Chistovich, F.G. Yanovskiy, G.R. Rubinstein, B.E. Votchal, N.S. Molchanov, A.E. Rabukhin, M.I. Perelman, A.G. Chuchalin, history of medicine, pulmonology

**For citation:** Borodulin VI, Banzelyuk EN, Topolyanskiy AV. On the formation of Russian pulmonology: the development of the doctrine of lung diseases (first half of the 20th century). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):309–311. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202640

Выделение отечественной пульмонологии в самостоятельную научную клиническую дисциплину состоялось во 2-й половине XX в., происходило на стыке терапии с фтизиатрией и грудной хирургией с участием педиатров и бронхологов и завершилось позже, чем выделение других

основных ветвей терапевтического древа – кардиологии и ревматологии, гастроэнтерологии и гематологии, нефрологии. Этот процесс обусловлен как быстрым ростом заболеваемости хроническими неспецифическими болезнями легких, так и резким расширением объема специальных

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: avtop2004@mail.ru

✉Aleksey V. Topolyanskiy. E-mail: avtop2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4409-6900

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

Банзельюк Егор Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Egor N. Banzelyuk. ORCID: 0000-0001-7239-8685

знаний в связи с новым уровнем лабораторно-инструментального обследования пациентов и новыми возможностями лечения (сульфаниламиды, антибиотики и т.д.).

Анализ историко-медицинских материалов позволяет выделить три этапа становления отечественной пульмонологии. На первом этапе (формирование учения о болезнях легких, 1-я половина XX в.) основоположниками можно считать Н.Я. Чистовича, Ф.Г. Яновского и Г.Р. Рубинштейна. На втором этапе (формирование пульмонологии как самостоятельного научного направления в рамках клиники внутренних болезней, 1960-е – первая половина 1980-х годов) Б.Е. Вотчал, Н.С. Молчанов и А.Е. Рабухин выступили в роли ее основоположников. На третьем (институционализация пульмонологии как врачебной специальности и интеграция ее в мировую «респираторную», или торакальную, медицину, со 2-й половины 1980-х годов) основополагающую роль сыграла деятельность М.И. Перельмана и А.Г. Чучалина.

Начало формирования учения о болезнях легких как самостоятельного научного направления в клинике внутренних болезней в России связано с именами Николая Яковлевича Чистовича (Санкт-Петербург) и Феофила Гавриловича Яновского (Киев). Более ранние выдающиеся труды Г.И. Сокольского [1], С.П. Боткина, Г.А. Захарьина, В.А. Манассеина и других отечественных терапевтов XIX в. ни в коей мере не предполагали выделения пульмонологии из терапии как самостоятельного научного направления. В обширном и разнообразном научном творчестве Николая Яковлевича Чистовича (1860–1926), терапевта, инфекциониста, бактериолога, иммунолога, одним из постоянных и главных направлений было создание учения о пневмониях, разработка вопросов их этиологии, патогенеза и клиники – он занимался этим на протяжении всей своей творческой жизни. Еще в 1890–1891 гг. он опубликовал экспериментальные работы «К учению об этиологии крупозной пневмонии», «О судьбе микроорганизмов и значении фагоцитоза при пневмонии», «Об изменении количества белых кровяных шариков при пневмонии». Обобщение исследований Н.Я. Чистовича и его сотрудников по проблемам пневмоний дано им в «Медицинской микробиологии» под редакцией Л.А. Тарасевича («Этиология острых воспалений легких» и «Диплококк пневмонии», 1912 г.) и в главе «Воспалительные заболевания легких» его учебника «Курс частной патологии и терапии внутренних болезней» 1922 г. [2]. В 1908 г. Н.Я. Чистович опубликовал (совместно с В.А. Юрвичем) работу «Об опсонинах и антифагинах при пневмококковой инфекции»: открытие антифагинов (веществ, находящихся на поверхности патогенных микробов и защищающих их от фагоцитоза) и в целом изучение динамики фагоцитарной реакции позволили Н.Я. Чистовичу убедительно объяснить механизм кризиса при крупозной пневмонии. В 1910 г. опубликована его лекция «Этиология фибринозной пневмонии» [3]. В 1918 г. изданы «Клинические лекции», в том числе о крупозной пневмонии и экссувативном плеврите.

Ровесник Н.Я. Чистовича Феофил Гаврилович Яновский (1860–1928) в конце 20-х годов XX в. наряду с ним был одним из лидеров российской терапевтической элиты. Проблема туберкулеза для Феофила Гавриловича на протяжении всей его жизни была не только остро актуальным врачебно-научным вопросом, но и личной трагедией – и его младший брат, и его дочь тяжело болели туберкулезом с летальным исходом, его первый внук умер младенцем от туберкулезного менингита. Вопросы диагностики туберкулеза легких (чахотки, бугорчатки), его дифференциаль-

ной диагностики с другими болезнями легких, курортной терапии и кумысолечения (о химиотерапии – ХТ туберкулеза не было и речи) и, конечно, меры индивидуальной, общественной и государственной борьбы с туберкулезом, его профилактики неизменно находились в центре его интересов.

Еще в конце XIX в. Ф.Г. Яновский написал работу «Последняя эпидемия крупозной пневмонии» (1885 г., рукопись) и опубликовал статью «О полудлунном пространстве Traube и диагностическом значении его при плеврите» [4], где показал, что при большом левостороннем выпоте уменьшение этого пространства может быть использовано в дифференциальном диагнозе крупозной пневмонии и плеврита. В работе «К распознавательному значению бронхиальных слепков» (Русский врач. 1902;49:1-10) он первым в литературе описал случай геморрагического инфаркта легких с выделением бронхиальных слепков у сердечного больного, без сопутствующей пневмонии и бронхита, с секционным подтверждением диагноза [5]. Классическое руководство Ф.Г. Яновского «Туберкулез легких (патология, клиника и лечение)» вышло в 1923–1931 гг. двумя прижизненными и посмертным изданиями и стало настольной книгой фтизиатров и терапевтов. В коллективном учебнике частной патологии и терапии под редакцией Г.Ф. Ланга (1927 г.) опубликована глава «Эмфизема легких» с авторством Ф.Г. Яновского.

Феофил Гаврилович Яновский был одним из инициаторов создания (1922 г.) и председателем Ученого совета Киевского института туберкулеза (в настоящее время – Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского). Конечно, его следует считать одним из основоположников советской фтизиатрии, наряду с В.А. Воробьевым, председателем правления Всероссийской лиги борьбы с туберкулезом и основателем московской школы фтизиатров, А.И. Лапшиным, основателем первого в стране (1918 г.) Московского института туберкулеза, А.Н. Рубелем, автором первой монографии о лечебном пневмотораксе, А.Я. Штернбергом, основателем ленинградской школы фтизиатров, и Г.Р. Рубинштейном.

Фтизиатр и пульмонолог Герман Рафаилович Рубинштейн (1871–1955) заведовал основанными им кафедрами туберкулеза в Центральном институте усовершенствования врачей – ЦИУВ (1932–1941) и в 1-м Московском медицинском институте (1941–1952); автор классических монографий «Плевриты» (М., 1939), «Туберкулез легких» (М., 1948) и прославленного руководства «Дифференциальная диагностика заболеваний легких» (двухтомное издание 1949–1950 и 1954 гг. отмечено Сталинской премией, имеет значимое посвящение «Светлой памяти учителя – вдохновенного клинициста Василия Парменовича Образцова»).

На этой же странице истории фтизиатрии должно быть место и для полностью забытого Вольфа Семеновича Хольцмана. Вольф Семенович (1886–1941) в 1930-е годы одновременно заведовал кафедрой туберкулеза №1 ЦИУВ, был директором Центрального института туберкулеза, председателем Российского общества фтизиатров, редактором журнала «Проблемы туберкулеза» и, конечно, лечил Максима Горького – складывается впечатление, что он «подмял под себя» всю тогдашнюю фтизиатрию. Но в 1939 г. его арестовали, а затем расстреляли и больше о нем не упоминали. Удивляет, что и в XXI в. в исторической справке о ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» его имя отсутствует [6]. Характерно, что названные здесь профессора, в отличие от Ф.Г. Яновского, руководили кафедрами и НИИ туберкулеза, а не кафедрами терапии:

быстрое развитие фтизиатрии с 1920-х годов шло преимущественно вне рамок клиники внутренних болезней, где туберкулез был предметом дифференциальной диагностики.

В 1-й половине XX в. туберкулез легких и крупозная пневмония были столь же распространенными причинами смерти, как сегодня инфаркт миокарда или онкологическое заболевание. С середины XX в. (II этап истории отечественной пульмонологии) положение стало кардинально меняться. Ко второй половине 1980-х годов фтизиатры начали подумывать о смене специализации: окончательная победа над туберкулезом казалась неизбежной и близкой. И крупозная пневмония быстро отступала, становилась редким заболеванием, освобождая место «лидера» для группы хронических неспецифических (не обусловленных туберкулезом) заболеваний легких. Конечно, важную роль здесь сыграли успехи ХТ инфекционных заболеваний. В середине XX в. пенициллин, стрептомицин и вслед за ними появившиеся пара-аминосалициловая кислота (1954 г.) и фтивазид открыли эру успешной ХТ важнейших болезней легких. Видную роль в разработке ХТ в СССР сыграл выдающийся врач-фтизиатр 60–70-х годов XX в., «интеллектуальный лидер пульмонологов страны» (по А.И. Воробьеву), Александр Ефимович Рабухин (1899–1979). С 1939 г. он заведовал кафедрой туберкулеза 2-го Харьковского мединститута и одновременно терапевтическим и социально-гигиеническим отделами Института туберкулеза в Харькове. С 1940 г. он – в Москве, заведующий кафедрой туберкулеза ЦИУВ (1940–1979) и одновременно (1940–1952) заместитель директора по научной работе Института туберкулеза АМН СССР, консультант Кремлевской больницы. Список многих написанных им книг возглавляет его классический труд «Химиотерапия больных туберкулезом» (М., 1970). Он – лауреат Ленинской (1980 г.) и Государственной (1976 г.) премий.

К сожалению, такая близкая, казалось, окончательная победа над чахоткой не состоялась. В 1990-е годы кривые заболеваемости и смертности от туберкулеза резко пошли вверх (соответствующие показатели были в 2–2,5 раза выше, чем в 1970-е годы). Болезнь заметно помолодела (почти 1/2 летальных исходов приходилась на больных моложе 40 лет). И XXI в. унаследовал остро актуальную проблему туберкулеза.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

ХТ – химиотерапия

ЦИУВ – Центральный институт усовершенствования врачей

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сокольский Г.И. Исследование патологических свойств воспаления легочной и соседних ее тканей, с приложением к диагностике и терапии. М.: Univ. tip., 1839 [Sokol'skii GI. Issledovanie patologicheskikh svoystv vospaleniia legochnoi i sosednikh ee tkanei, s prilozheniem k diagnostike i terapevtike. Moscow: Univ. tip., 1839 (in Russian)].
2. Тушинский М.Д., Чистович А.Н. Н.Я. Чистович. 1860–1926. Л.: Медгиз, 1963 [Tushinskii MD, Chistovich AN. N.Ya. Chistovich. 1860–1926. Leningrad: Medgiz, 1963 (in Russian)].
3. Чистович Н.Я. Этиология фибринозной пневмонии. *Русский врач*. 1910;9(51):1963-9 [Chistovich NYa. The etiology of fibrinous pneumonia. *Russkii vrach*. 1910;9(51):1963-9 (in Russian)].
4. Яновский Ф.Г. О полулунном пространстве Traube и диагностическом значении его при плевритах. *Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии*. 1897;3(2):17-26 [Yanovsky FG. Of semilunar Traube space and the diagnostic value of it when pleurisy. *Russkiiy arkhiv patologii, klinicheskoi meditsiny i bakteriologii*. 1897;3(2):17-26 (in Russian)].
5. Баренбойм А.Н. Академик Феофил Гаврилович Яновский как фтизиатр. Под ред. К.Ф. Дупленко. Киев: Госмедиздат УССР, 1956 [Barenboim AN. Akademik Feofil Gavrilovich Yanovskii kak ftiziatr. Pod red. KF Duplenko. Kiev: Gosmedizdat USSR, 1956 (in Russian)].
6. 60 лет Российской Академии медицинских наук. М.: Медицинская энциклопедия, Шико, 2004 [60 let Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk. Moscow: Meditsinskaia entsiklopediia, 2004 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Ошибка в статье «Проведение исследований по месту нахождения пациента: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II» (DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202522)

Е.Е. Петряйкина, Н.А. Маянский, Е.С. Дёмина, И.В. Карамышева, К.А. Горст, А.В. Тимофеев✉

Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

В статье «Проведение исследований по месту нахождения пациента: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II», опубликованной в Т. 95, №12 журнала «Терапевтический архив» за 2023 г. (DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202522), были допущены ошибки: изменен термин «измерения по месту лечения», а также раздел «Конфликт интересов».

По просьбе авторского коллектива ошибки в указании конфликта интересов и в формулировке термина устранены, а также дополнен раздел «Информация об авторах». Исходная версия опубликованной статьи заменена издательством на исправленную, информация на сайте также скорректирована.

## Верный текст раздела о конфликте интересов:

**Конфликт интересов.** Все авторы не являются сотрудниками или консультантами компании Roche Diagnostics, не оказывали и не оказывают этой компании какие-либо оплачиваемые услуги.

**Conflict of interest.** All authors are not employees or consultants of Roche Diagnostics and have not received any compensation from Roche Diagnostics.

**Верная формулировка термина:** измерения по месту лечения. Изменения внесены в название статьи – «Измерения глюкозы по месту лечения: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II», текст аннотации, ключевые слова, цитирование, в текст статьи, список сокращений.

**Дополненное указание места работы:** Центр лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

Издатель приносит извинения читателям и авторам за ошибки и уверен, что исправление ошибок обеспечит правильное восприятие и интерпретацию результатов исследования, описываемого в тексте произведения.

**Ключевые слова:** ошибка, erratum, измерения по месту лечения, глюкометр, Акку-Чек Информ II, ISO 15197, РОСТ12-А3, точность, воспроизводимость, линейность, средняя погрешность измерений

## Как цитировать:

Петряйкина Е.Е., Маянский Н.А., Дёмина Е.С., Карамышева И.В., Горст К.А., Тимофеев А.В. Ошибка в статье «Проведение исследований по месту нахождения пациента: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II» (DOI:10.26442/00403660.2023.12.202522). Терапевтический архив. 2024;96(3):312–314. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202718

## Erratum in "Point-of-Care Blood Glucose Testing: Post-Market Performance Assessment of the Accu-Chek Inform II Hospital-Use Glucose Meter" (DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202522)

Elena E. Petryaykina, Nikolay A. Mayanskiy, Elena S. Demina, Irina V. Karamysheva, Kseniya A. Gorst, Alexei V. Timofeev✉

Russian Children's Clinical Hospital – Branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

In the article "Point-of-care blood glucose testing: post-market performance assessment of the Accu-Chek Inform II hospital-use glucose meter," published in the *Terapevticheskii Arkhiv* journal, Vol. 95, No.12, 2023 (DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202522), errors were made: the term "measurements at the place of treatment" was changed, as well as the section "Conflict of interest."

At the request of the authors' team, errors in the conflict of interest and the wording of the term have been corrected, and the section "Information about the authors" has been updated. The publisher replaced the original version of the published article with the corrected one; the information on the website was also corrected.

### Correct text of the section "Conflict of interest":

**Conflict of interest.** All authors are not employees or consultants of Roche Diagnostics and have not received any compensation from Roche Diagnostics.

**Correct wording of the term in Russian:** "измерения по месту лечения". Changes were made to the title of the article in Russian: "Измерения глюкозы по месту лечения: пострегистрационное испытание госпитального глюкометра Акку-Чек Информ II", the text of the abstract, keywords, citation, in the text of the article, and abbreviations.

**Information of the place of work has been updated:** Center for Laboratory Diagnostics of the Russian Children Clinical Hospital, a Branch of the Pirogov Russian National Research Medical University.

The publisher apologizes to readers and authors for the errors and is confident that the correction of errors will ensure the correct perception and interpretation of the results of the study described in the text.

**Keywords:** erratum, point-of-care, glucose meter, Accu-Chek Inform II, ISO 15197, POCT12-A3, accuracy, repeatability, linearity, mean absolute relative difference

### To cite this article:

Petryaykina EE, Mayanskiy NA, Demina ES, Karamysheva IV, Gorst KA, Timofeev AV. Erratum in «Point-of-Care Blood Glucose Testing: Post-Market Performance Assessment of the Accu-Chek Inform II Hospital-Use Glucose Meter» (DOI:10.26442/00403660.2023.12.202522). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(3):312–314. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202718

The article received: 29.11.2023

Signed to print:: 27.12.2023

---

**Информация об авторах / Information about the authors**

✉ **Тимофеев Алексей Валентинович** – врач клинической лабораторной диагностики Центра лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».  
E-mail: alvaltim@gmail.com

**Петряйкина Елена Ефимовна** – дир. РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Маянский Николай Андреевич** – рук. Центра лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Дёмина Елена Степановна** – зав. эндокринологическим отд-нием РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Карамышева Ирина Викторовна** – врач клинической лабораторной диагностики Центра лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Горст Ксения Андреевна** – врач клинической лабораторной диагностики Центра лабораторной диагностики РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

✉ **Alexei V. Timofeev.** E-mail: alvaltim@gmail.com;  
ORCID: 0000-0002-6861-9630

**Elena E. Petryaykina.** ORCID: 0000-0002-8520-2378

**Nikolay A. Mayanskiy.** ORCID: 0000-0001-8077-5313

**Elena S. Demina.** ORCID: 0000-0002-4396-1245

**Irina V. Karamysheva**

**Kseniya A. Gorst.** ORCID: 0000-0002-5986-4976

---

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author