

Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование

И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Н.А.Эсаулова^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50

³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

По данным литературы, о взаимосвязи *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2) и бронхообструктивного синдрома (БОС) в постковидном периоде однозначного вывода сделать невозможно. **Целью** исследования являлось определение оптимальных подходов к лечению на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и функциональных показателей с учетом факторов риска развития БОС. **Материалы и методы.** Обследованы лица ($n = 10\,456$), перенесшие *COroNaVirus Disease-19* (COVID-19), 7 459 из которых были рандомизированы на 2 группы пациентов со впервые диагностированным БОС. Пациентам 1-й группы ($n = 3\,245$) был назначен беклометазон (БДП) / формотерол (ФОРМ) в режиме поддерживающей и облегчающей терапии (*Maintenance And Reliever Therapy* – MART), 2-й ($n = 4\,252$) – суспензия будесонида (БУД) и раствор сальбутамола (САЛ). Оценивались тяжесть перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ), атопия и частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в анамнезе, определялись спирометрические показатели, количество эозинофилов в периферической крови, частота применения больными лекарственных препаратов «по потребности» и нежелательные явления. Контроль над бронхиальной астмой (БА) осуществлялся при помощи опросника по контролю над БА – *Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5). **Результаты.** У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме (73,3 %), симптомы БОС диагностированы на 8–24-й неделе, у больных после НКИ средней тяжести и тяжелого течения (54,9 %) – на 4-й неделе. В 71,8 % случаев диагностирован вирус-индуцированный (ВИ) БОС. У 13 % больных с БОС в постковидном периоде установлен диагноз БА. **Заключение.** Выявлено, что при средней тяжести и тяжелом течении НКИ у больных с атопией и частыми ОРВИ в анамнезе частота развития БОС достоверно выше. При лечении ВИ БОС отмечено преимущество терапии фиксированной комбинацией БДП / ФОРМ в форме экстрамелкодисперсного дозированного аэрозольного ингалятора в режиме MART по сравнению с таковой при назначении небулизированной суспензии БУД + раствор САЛ.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный период, бронхообструктивный синдром, факторы риска, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование исследования спонсорами отсутствовало.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» (Екатеринбург).

Благодарность. Авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам пульмонологической службы Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» за содействие, помощь и поддержку в проведении данного научного исследования.

Для цитирования: Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 539–547. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547

Postcovid bronchoobstructive syndrome in the practice of a general practitioner and a pulmonologist: a large-scale study

Igor V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Natalya A. Esaulova^{1,3}

¹ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

² Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

³ “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

It is hard to make a conclusion about relationship between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Bronchoobstructive Syndrome (BOS) in the postcovid period based on the literature. **The aim.** To determine the optimal treatment approaches by conducting a comprehensive assessment of clinical, laboratory and functional parameters, taking into account the risk factors for the development of BOS. **Methods.** 10,456 patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) were examined, and 7,459 patients were randomized into 2 groups with a newly diagnosed BOS. Group 1 ($n = 3,245$) was prescribed beclomethasone/formoterol (BDP/FORM) as Maintenance And Reliever Therapy (MART). Group 2 ($n = 4,252$) was prescribed budesonide suspension (BUD) and salbutamol solution (SAL). The study assessed severity of COVID-19, presence of

atopy and frequency of acute respiratory viral infections (SARS) in the medical history, spirometric parameters, blood eosinophils, Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score, use of pro re nata medications, and adverse events. **Results.** Patients who had mild COVID-19 were diagnosed with BOS at weeks 8 – 24 (73.3%), while patients with moderate or severe COVID-19 were diagnosed at week 4 (54.9%). Virus-induced BOS (VI BOS) was diagnosed in 71.8% of the cases. 13% of the patients with BOS in postcovid period were diagnosed with asthma. **Conclusion.** The incidence of BOS is significantly higher in patients with atopy and history of frequent SARS who had moderate or severe COVID-19. A fixed combination of extrafine BDP/FORM as MART was superior to nebulized BUD + SALM in the treatment of VI BOS.

Key words: COVID-19, postcovid period, bronchoobstructive syndrome, risk factors, treatment.

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

Funding. There was no sponsor funding for the study.

Ethical review. The study was approved at a meeting of the local ethical committee “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies (Ekaterinburg)

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the administration and staff of the pulmonological service of the “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies for their assistance, aid and support in conducting this scientific study.

For citation: Leshchenko I.V., Esaulova N.A. Postcovid bronchoobstructive syndrome in practice of general practitioner and pulmonologist: large-scale study. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 539–547 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547

Известно, что респираторные вирусы могут быть причиной как дебюта бронхиальной астмы (БА), так и ее обострения [1–7]. Вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп и аденовирус, метапневмовирус, риновирус, коронавирусы нередко являются виновниками бронхообструктивного синдрома (БОС) и БА [1, 2, 8]. Кроме того, БОС у детей и взрослых на фоне респираторных вирусных инфекций впоследствии связан с повышенным риском развития БА [1, 7]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций в развитии БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (рино-, метапневмо- и респираторно-синцитиальный вирусы, вирус гриппа и парагриппа), относятся к наиболее частым провоцирующим факторам БОС. По данным одного из популяционных исследований показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхолитов или крупа, связанных с вирусной инфекцией, служит предиктором повышенной бронхиальной гиперреактивности и атопии впоследствии [1, 8]. Предполагается, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и вирусной инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение, что подтверждается по данным исследований, а ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания [9]. Респираторная вирусная инфекция, в т. ч. коронавирусы и грипп, считаются одними из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей. Они рассматривались в качестве как триггеров обострения БА, так и этиологических факторов, формирующих БА у предрасположенных к ней людей. По данным эпидемиологических исследований, 75–80 % обострений БА связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями. В 89 % случаев вирусная инфекция при БА вызывает обострение последней [6, 9, 10]. Однако в отношении взаимосвязи *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) и БОС в постковидном периоде в литературе существуют разногласия и однозначного вывода сделать пока не представляется возможным [10, 11]. Также на сегодняшний день весьма актуальным остается вопрос о терапевтических подходах ко впервые диагностированному вирус-индуцированному (ВИ) БОС

у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ).

Целью исследования явилось определение оптимальных подходов к лечению на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и функциональных показателей, а также с учетом имеющихся факторов риска развития БОС.

Задачами исследования являлись следующие:

- установление частоты развития ВИ БОС на основании оценки тяжести течения острой фазы *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19) с учетом анамнестических факторов риска;
- разработка оптимальной терапии ВИ БОС с учетом анамнестических сведений о наличии атопии, тяжести перенесенной НКИ, спирометрических данных и показателей уровня эозинофилов в периферической крови;
- проведение сравнительной клинической и функциональной оценки эффективности терапии ВИ БОС ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами с небулизированным ГКС и короткодействующим β_2 -агонистом.

Материалы и методы

Исследование, одобренное на заседании Локального этического комитета, проводилось на базе центра респираторной реабилитации Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» в период с июля 2020 г. по декабрь 2021 г. Каждый больной подписывал информированное согласие.

Критерии включения:

- взрослые пациенты, перенесшие НКИ различной степени тяжести, через 2–4 нед. после окончания лечения по поводу COVID-19, вне зависимости от объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), характерных для COVID-19.

Критерии исключения:

- наличие хронических респираторных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра;
- декомпенсация имеющихся хронических заболеваний;
- несогласие пациента на участие в исследовании.

Исследование состояло из 3 последовательных лечебных этапов:

- 1-й продолжался 2 нед.;
- 2-й – 4 нед.;
- 3-й – 8–24 нед.

Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании, представлена на рис. 1.

О наличии БОС судили на основании жалоб и объективных данных. Оценивались наличие атопии и частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в анамнезе, а также тяжесть течения острой фазы COVID-19.

За время наблюдения обследованы лица ($n = 10\,456$: 6 259 (59,8 %) – женщины; средний возраст – 48,1 ± 7,6 года), перенесшие COVID-19. Впервые выявленный БОС зарегистрирован у 7 506 (71,8 %) пациентов; в связи с отказом участвовать в исследовании выбыли 9 участников. Все остальные участники подписали добровольное информированное согласие. Изучались анамнестические сведения о тяжести перенесенной COVID-19, атопии и ОРВИ. При обследовании определялись спирометрические показатели, количество эозинофилов в периферической крови, применялся опросник по контролю над бронхиальной астмой

(*Asthma Control Questionnaire-5* – АСQ-5), оценивалась частота применения больными назначаемых лекарственных препаратов.

На 1-м этапе в исследование включены пациенты с БОС ($n = 7\,497$), рандомизированные методом конвертов на 2 группы. У них проводилась ингаляционная терапия следующими препаратами:

- 1-я группа ($n = 3\,245$) – фиксированная комбинация беклометазон (БДП) / формотерол (ФОРМ) в форме экстрамелкодисперсного (ЭМД) дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) 100 / 6 мкг 2 дозы 2 раза в сутки в режиме «по потребности» (поддерживающая и облегчающая терапия (*Maintenance And Reliever Therapy* – MART));
- 2-я группа ($n = 4\,252$) – небулизированная суспензия будесонида (БУД) 0,5 мг 3 раза в сутки и раствор салбутамола (САЛ) 2,5 мг 3 раза в сутки.

Выбор терапии определялся эквивалентной респираторной фракцией суспензии БУД и ЭМД БДП / ФОРМ [7].

В табл. 1 дана характеристика больных 1-й и 2-й групп 1-го лечебного этапа с учетом тяжести перенесенного COVID-19 и количества эозинофилов в периферической крови.

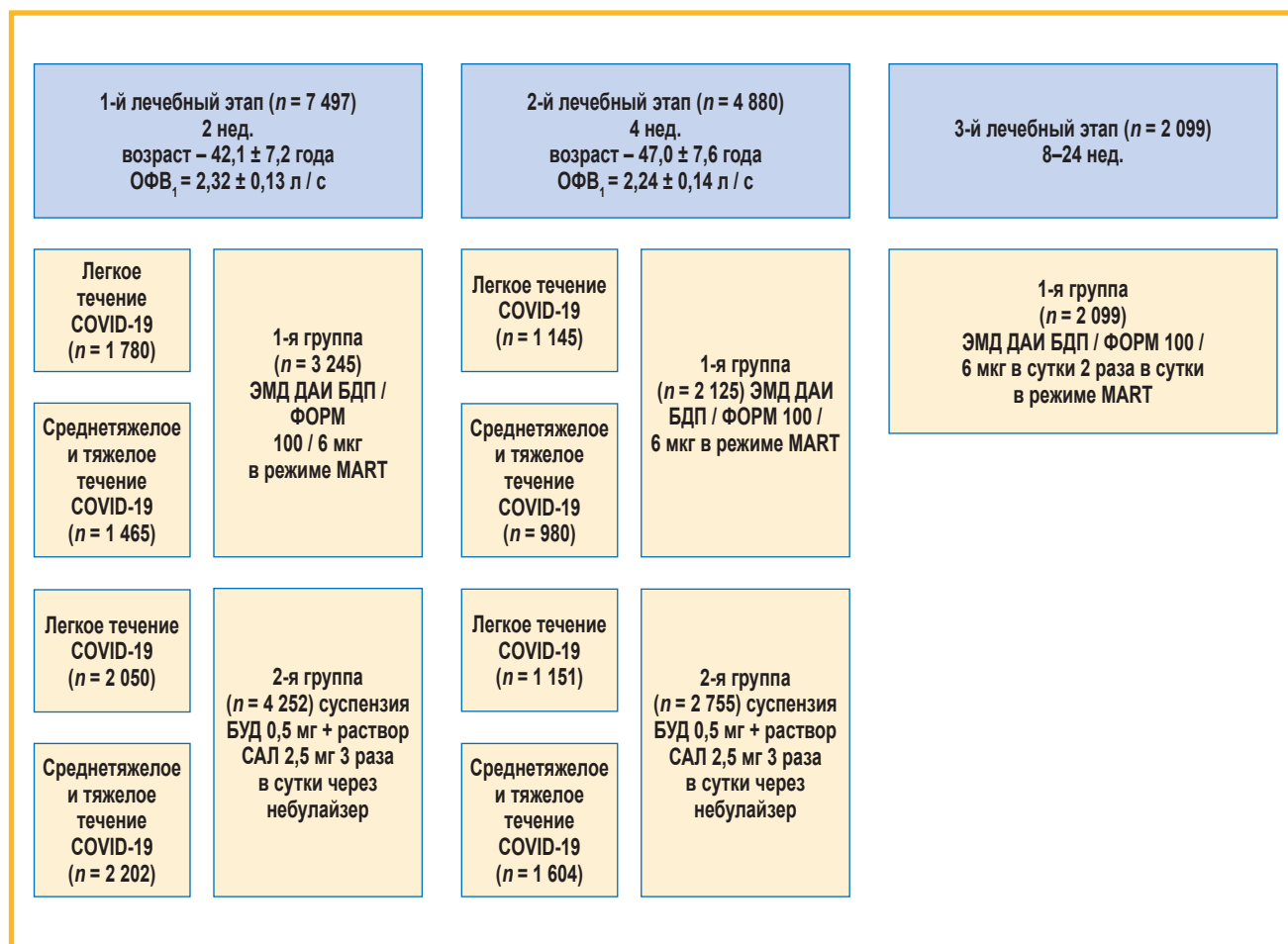


Рис. 1. Характеристика больных, сроки наблюдения и объем лечения ($M \pm m$)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; COVID-19 – *COronaVirus Disease-19*; ЭМД ДАИ – экстрамелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; MART (*Maintenance And Reliever Therapy*) – поддерживающая и облегчающая терапия; БУД – будесонид; САЛ – салбутамола.

Figure 1. Characteristics of patients, duration of observation and volume of treatment ($M \pm m$)

Таблица 1

Характеристика больных 1-й и 2-й групп первого лечебного этапа с учетом тяжести перенесенного COVID-19 и количества эозинофилов в периферической крови

Table 1

Characteristics of patients of the 1st and 2nd groups at the first treatment stage, taking into account the severity of COVID-19 and the peripheral eosinophil blood count

1-я группа (n = 3 245)		2-я группа (n = 4 252)	
ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ 100 / 6 мкг в режиме MART		Суспензия БУД 0,5 мг 3 раза в день + раствор САЛ 2,5 мг 3 раза в день через небулайзер	
подгруппа 1.1 (n = 1 780)	подгруппа 1.2 (n = 1 465)	подгруппа 2.1 (n = 2 050)	подгруппа 2.2 (n = 2 202)
Количество эозинофилов в периферической крови, кл. / мкл			
< 150	> 150	< 150	> 150
Степень тяжести течения COVID-19, наличие / отсутствие патологии по данным КТ ОГК			
Легкое, без патологии	Среднее и тяжелое, с патологией	Легкое, без патологии	Среднее и тяжелое, с патологией

Примечание: ЭМД ДАИ – экстремелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат, ФОРМ – формотерол; MART (Maintenance And Reliever Therapy) – поддерживающая и облегчающая терапия; БУД – будесонид; САЛ – сальбутамол; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки.

Таблица 2

Число выбывших из исследования пациентов; n (%)

Table 2

Number of patients who dropped out of the study; n (%)

Причина выбытия из исследования	1-й лечебный этап		2-й лечебный этап	
	n = 7 497		n = 4 880	
	2-я неделя		4-я неделя	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	n = 3 245	n = 4 252	n = 2 125	n = 2 755
Полный регресс БОС	1 100 (33,9)	712 (16,8)	1 402 (66,0)	278 (10,1)
Отказ без указания причины	18	19	10	5
Отказ в связи с неудобством использования устройства доставки	2	764	162	924
Всего	1 120 (34,5)	1 497 (35,2)	1 674 (78,8)	1 107 (40,2)

Примечание: БОС – бронхообструктивный синдром.

В табл. 2 представлено число выбывших из исследования пациентов на 1-м и 2-м этапах наблюдения с указанием причин.

Всего за время наблюдения из исследования выбыли 5 398 пациентов (см. рис. 1); на 2-м лечебном этапе под наблюдением оставались 4 880 пациентов.

У 2 617 (35 %) пациентов к концу 1-го лечебного периода симптомы БОС полностью регрессировали, причем данная тенденция наблюдалась преимущественно у лиц 1-й группы. Из дальнейшего наблюдения были исключены также лица, которые по своему желанию отказались продолжать участие в исследовании.

К окончанию 2-го лечебного этапа выбыл 2 781 (57 %) пациент в связи с отказом от терапии небулизированными препаратами.

На 3-м этапе исследования продолжилось лечение ЭМД ДАИ БУД / ФОРМ (n = 2 099). Таким образом, у 64,6 % из них БОС регрессировал через 4–24 нед.; у больных 1-й группы (ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ) БОС полностью купировался в 46 % случаев, у пациентов 2-й группы (небулизированные БУД + САЛ) – в 18,3 % случаев.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью прикладных программ Excel-2019. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – средняя ошибка средней арифметической. Достоверность различий средних значений между 2 выборками определялась по t -критерию Стьюдента для нормального распределения, различия считались достоверными для $p < 0,05$. С учетом наличия 4 групп сравнения использовалась поправка Бонферрони.

Результаты

Установлено, что факторами риска БОС, диагностированного впервые, является наличие атопии, частых ОРВИ в анамнезе и тяжелого течения острой фазы COVID-19.

На частоту развития БОС в постковидном периоде оказал влияние и уровень эозинофилов периферической крови, в большей степени – при тяжелом течении COVID-19. Среди 7 497 пациентов на фоне лечения БОС на 3-м лечебном этапе (8 нед. наблюдения)

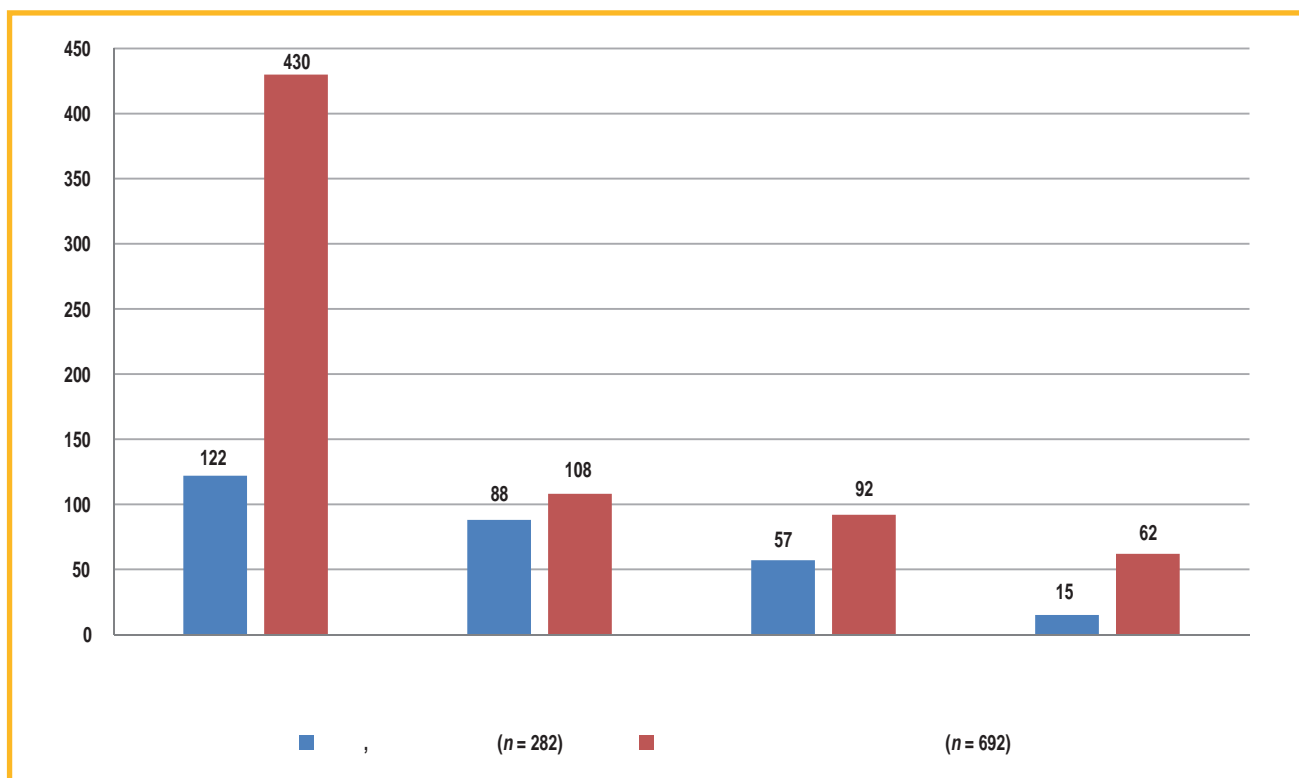


Рис. 2. Распределение больных, перенесших COVID-19 различной степени тяжести, с диагностированной бронхиальной астмой в постковидном периоде в зависимости от данных анамнеза об атопии и частоте острой респираторной вирусной инфекции ($n = 974$)
Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; НКИ – новая коронавирусная инфекция.

Figure 2. Distribution of patients who underwent COVID-19 of varying severity, with diagnosed bronchial asthma in the post-COVID period, depending on the history of atopy and the frequency of acute respiratory viral infection ($n = 974$)

у 974 (13 %) пациентов впервые диагностирована БА. Распределение больных, перенесших НКИ различной тяжести, с диагностированной БА в постковидном периоде в зависимости от анамнестических данных об атопии и частоты ОРВИ, отображено на рис. 2.

Установлено, что в 3,5 раза чаще БА впервые диагностирована у больных с анамнестическими сведениями об атопии после COVID-19 среднего и тяжелого течения. Частота ОРВИ в анамнезе не влияла на развитие БА у больных в постковидном периоде.

Сроки развития ВИ БОС в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 показаны на рис. 3.

При анализе сроков развития ВИ БОС выявлена следующая закономерность: у значительного числа (73,3 %) пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, симптомы БОС развивались на 8–24-й неделе. В то же время БОС диагностирован у 54,9 % больных после средней тяжести и тяжелого течения COVID-19 на 4-й неделе. Через 2 нед. после COVID-19 частота развития ВИ БОС не зависела от тяжести заболевания.

На основании клинических рекомендаций «Бронхиальная астма» (2021) назначена терапия бронхолитическими препаратами и ингаляционными ГКС [12].

Эффективность лечения в изучаемых группах больных оценивалась по частоте применения «по потребности» БДП / ФОРМ в 1-й группе и САЛ – во 2-й. Частота неотложных ингаляций через 2 нед. 1-го этапа лечения и через 4 нед. 2-го этапа показана в табл. 3.

По результатам анализа выявлено достоверно меньшее количество ингаляций БДП / ФОРМ «по

потребности» по сравнению с САЛ через 2 и 4 нед. лечения.

Одним из основных показателей эффективности назначенного лечения явились данные спирометрии. Сравнительная характеристика изменений спирометрических показателей в исследуемых группах больных в динамике представлена в табл. 4.

Достоверных различий между лечебными группами в течение 4 нед. наблюдения не выявлено. Показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в 1-й и 2-й группах больных в течение лечения составлял $> 80\%$ ^{долж.}, а соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и ФЖЕЛ $> 0,7$. Для получения достоверных данных об улучшении легочной функции необходим длительный период наблюдения за пациентами.

На 2-м лечебном этапе выявлена следующая закономерность: через 8 нед. лечения ЭМД ДАИ в 1-й группе достоверно увеличился ОФВ₁ по сравнению с таковым в начале терапии (увеличение на 20,2 %); наблюдалось также увеличение ОФВ₁ на 12,0 % на фоне лечения ЭМД ДАИ по сравнению с таковым на фоне терапии БУД + САЛ.

Дополнительно эффективность терапии БОС оценивалась в группах с учетом исходного количества эозинофилов в периферической крови и с помощью опросника ACQ-5 (табл. 5).

Достоверный регресс БОС установлен уже через 2 нед. при исходном уровне эозинофилов ≥ 150 кл / мл в 1-й группе больных на фоне терапии ЭМД ДАИ

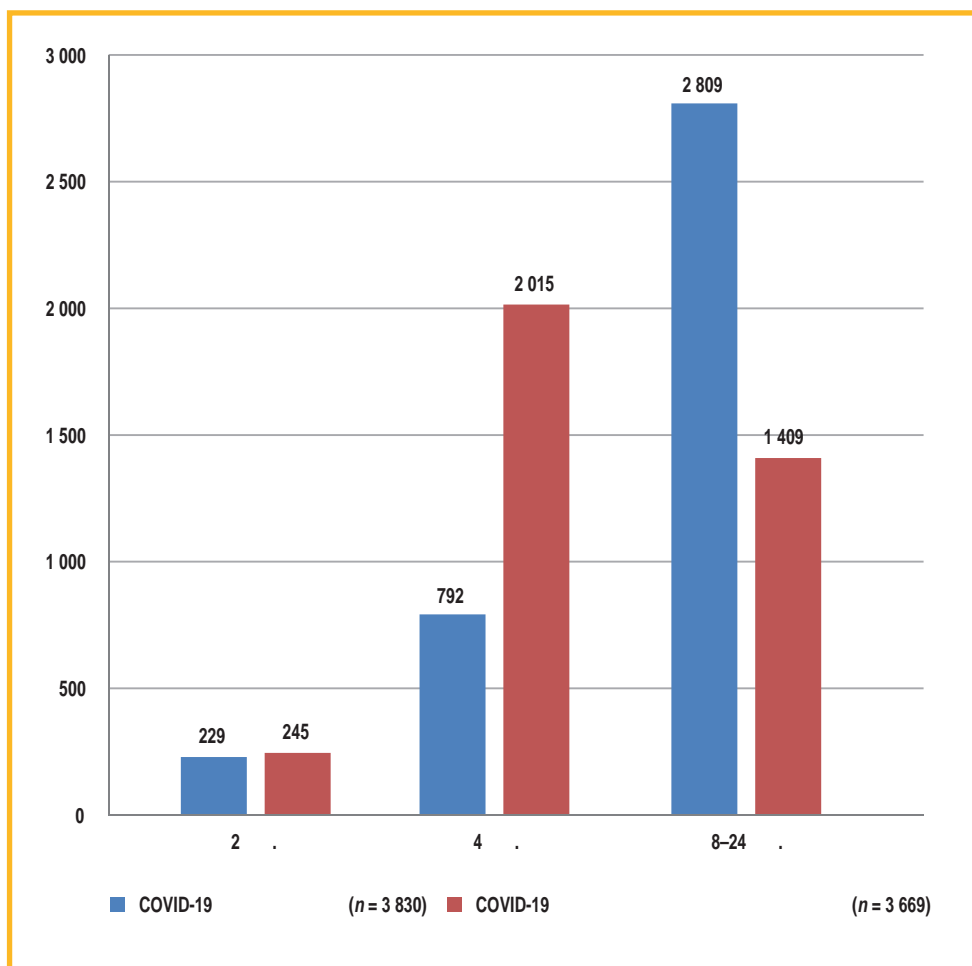


Рис. 3. Сроки развития впервые выявленного бронхообструктивного синдрома после перенесенной COVID-19 в зависимости от тяжести течения ($n = 7\,499$)

Figure 3. Time of development of newly diagnosed broncho-obstructive syndrome after COVID-19, depending on severity of the latter ($n = 7\,499$)

Таблица 3
Суточная потребность в ингаляциях по потребности у больных 1-й и 2-й групп на 1-м и 2-м лечебных этапах ($M \pm m$)

Table 3
Daily need for pro re nata inhalations in patients of the 1st and 2nd groups at the 1st and 2nd treatment stages ($M \pm m$)

Количество ингаляций «по требованию»	1-я группа	2-я группа	Достоверность различия между группами, p^*
	$n = 3\,245$	$n = 4\,252$	
	ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ 100 / 6 мкг в режиме MART	суспензия БУД 0,5 мг 3 раза в день + раствор САЛ 2,5 мг 3 раза в день через небулайзер	
В течение 1 суток при первичном обращении	$2,83 \pm 0,32$	$2,92 \pm 0,33$	$> 0,05$
Через 2 нед. лечения	$1,43 \pm 0,26$	$2,53 \pm 0,24$	$< 0,05$
Через 8 нед. лечения	$0,62 \pm 0,29$	$1,1 \pm 0,15$	$< 0,05$
p	$< 0,05$	$< 0,05$	-

Примечание: ЭМД ДАИ – экстремелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; MART (Maintenance And Reliever Therapy) – поддерживающая и облегчающая терапия; БУД – будесонид; САЛ – сальбутамол; * – достоверность различий ($p < 0,05$).

Note: *, $p < 0.05$, significant differences.

БДП / ФОРМ по сравнению с таковым у пациентов 2-й группы на фоне небулизированной терапии суспензией БУД + раствор САЛ, с дальнейшим регрессом БОС через 4 нед.

Целесообразным представлялась оценка частоты развития нежелательных явлений в сравниваемых

группах с учетом продолжающегося лечения в течение 24 нед. Достоверных различий между 1-й и 2-й группами больных через 2 и 24 нед. лечения не зарегистрировано. Общее количество нежелательных явлений составило 42 у пациентов 1-й группы и 49 – 2-й, что достоверно незначимо.

Таблица 4

Сравнительная характеристика изменений спирометрических показателей у пациентов исследуемых групп в динамике на 2-м лечебном этапе ($M \pm m$)

Table 4

Comparison of changes in spirometric parameters in the study groups during the 2nd treatment stage ($M \pm m$)

Показатель	Срок лечения	1-я группа	2-я группа
		n = 3 245	n = 4 252
		ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ 100 / 6 мкг в режиме MART	суспензия БУД 0,5 мг 3 раза в день + раствор САЛ 2,5 мг 3 раза в день через небулайзер
ОФВ ₁ , л	Начало лечения	2,32 ± 0,22	2,24 ± 0,24
	Через 2 нед.	2,41 ± 0,22	2,38 ± 0,22
	Через 4 нед.	2,59 ± 0,22	2,42 ± 0,21
	Через 8 нед.	2,79 ± 0,19*	2,49 ± 0,21**
ФЖЕЛ, л	Начало лечения	2,75 ± 0,62	2,61 ± 0,60
	Через 2 нед.	2,81 ± 0,63	2,76 ± 0,62
	Через 4 нед.	2,81 ± 0,62	2,78 ± 0,61
	Через 8 нед.	2,80 ± 0,68	2,78 ± 0,55

Примечание: ЭМД ДАИ – экстремелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; MART (*Maintenance And Reliever Therapy*) – поддерживающая и облегчающая терапия; БУД – будесонид; САЛ – сальбутамол; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; достоверные различия показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов: * – $p < 0,05$ – 1-й группы между началом лечения и через 8 нед.; ** – $p < 0,05$ – для 1-й и 2-й групп через 8 нед.

Note: significant differences in forced expiratory volume in 1st second in patients: *, $p < 0.05$ – group 1 between the start of treatment and after 8 weeks; **, $p < 0.05$ for 1st and 2nd groups after 8 weeks.

Таблица 5

Эффективность лечения вирус-индуцированного бронхообструктивного синдрома через 4 нед.; баллы ($M \pm m$)

Table 5

The effectiveness of treatment of virus-induced broncho-obstructive syndrome after 4 weeks; points ($M \pm m$)

Показатель АСQ-5 на различных сроках лечения, баллы	1-я группа (n = 3 254)		2-я группа (n = 4 252)		p
	ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ		суспензия БУД + раствор САЛ через небулайзер		
	подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	подгруппа 2.1	подгруппа 2.2	
	количество эозинофилов в периферической крови, кл / мкл				
	< 150	≥ 150	< 150	≥ 150	
При первичном обращении	1,50 ± 0,11	1,50 ± 0,18	1,40 ± 0,12	1,50 ± 0,12	
Через 2 нед.	1,00 ± 0,12	0,90 ± 0,13	1,20 ± 0,13	1,40 ± 0,10	$p_{1.2-2.1} < 0,05$
					$p_{1.2-2.2} < 0,05$
Через 4 нед.	0,40 ± 0,13	0,30 ± 0,14	1,90 ± 0,15	1,70 ± 0,14	$p_{2.1-2.2} < 0,05$
					$p_{1.2-2.2} < 0,05$
					$p_{1.1-2.1} < 0,05$
					$p_{1.2-2.2} < 0,05$
					$p_{1.1-2.2} < 0,05$

Примечание: АСQ-5 (*Asthma Control Questionnaire-5*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ЭМД ДАИ – экстремелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; БУД – будесонид; САЛ – сальбутамол; p – достоверная разница между подгруппами.

Note: p, significant difference between the subgroups.

Обсуждение

В период пандемии НКИ для пульмонологов и терапевтов актуальным становится вопрос о респираторных нарушениях у лиц, перенесших COVID-19 и, в частности, развития БОС, а также, возможно, БА у пациентов, перенесших НКИ. Целью исследования явилась оценка клинических, лабораторных и функциональных показателей, факторов риска развития БОС после перенесенной НКИ, а также выбора эффективной и безопасной терапии. БОС впервые диаг-

ностирован у 71,8 % больных в течение от 2 до 8 нед. после перенесенного COVID-19. Установлена зависимость развития БОС в постковидном периоде между наличием атопии и частыми ОРВИ в анамнезе до перенесенной COVID-19, числом эозинофилов периферической крови и тяжестью течения острой фазы COVID-19. При тяжелом течении COVID-19 частота развития БОС достоверно выше таковой при легком течении. Согласно литературным данным, у 47,1 % респондентов наблюдается БОС в течение 4–32 нед. после перенесенного COVID-19 [10, 11]. Согласно

руководству *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* по постковидному синдрому, примерно у каждого 5-го пациента с положительным результатом на SARS-CoV-2 сохранялись респираторные симптомы и когнитивные расстройства, которые продолжались ≥ 5 нед., а у каждого 10-го — ≥ 12 нед. [11]. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на длительный кашель, одышку, чувство стеснения в груди, когнитивные дисфункции и крайнюю усталость. В публикациях подчеркивается рост заболеваемости «новыми» болезнями у пациентов, перенесших COVID-19 [11].

У 974 (13 %) пациентов с впервые выявленным БОС в постковидном периоде впервые установлен диагноз БА. По литературным данным, основным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних дыхательных путей при ОРВИ у взрослых является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения чувствительности кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева [13–15]. Имеются результаты некоторых проспективных исследований о том, что бронхолит, вызываемый вирусными инфекциями, является самым существенным фактором риска развития БА у детей и взрослых [13, 16, 17]. Риск максимален при отягощенном аллергологическом семейном анамнезе и генетической предрасположенности к БА [1, 17]. Подчеркивается, что вирусы могут провоцировать формирование БА и в отсутствие атопии [7, 12–14].

В практической деятельности врача-терапевта и пульмонолога нередко возникают трудности в выборе лекарственной терапии ВИ БОС, который определяется как универсальный синдром и возникает при наиболее распространенных хронических обструктивных заболеваниях (БА и хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ). Таким образом, можно предположить, что синдром, являющийся типичным для таких заболеваний, как БА и ХОБЛ, требует стандартного подхода при назначении терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [7, 12, 15, 18]. С учетом имеющихся рекомендаций по терапии БОС, пациентам с БОС в качестве симптоматического и патогенетического лечения показаны бронхолитические препараты и ингаляционные ГКС [9–11, 19]. При выборе терапии важно учитывать характеристики молекулы и средства доставки — респираторная фракция, легочная депозиция, противовоспалительная активность и т. д. Также имеет значение приверженность пациента терапии [7, 18–20]. Всемирной организацией здравоохранения комплаенс определяется как степень соответствия поведения пациента в отношении применения лекарства, выполнения рекомендаций по питанию или изменению образа жизни, назначениям и указаниям врача и предполагает, что именно комплаентность пациента может повлиять на эффективность терапии в большей степени, чем повышение эффективности специфических лекарственных препаратов [15, 20, 21]. На фоне проводимой терапии имеет значение и оценка профиля безопасности назначаемого лечебного средства. В настоящем исследовании выбор терапии определялся имеющейся доказательной

базой и эквивалентной респираторной фракцией применяемых в группах препаратов — небулизированные БУД + САЛ и ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ [7, 12, 18–22]. По данным проведенного анализа показано, что эффективность терапии первые 2 нед. существенно не различалась в группах сравнения, тогда как на 4–6-й неделе лечения отмечалось достоверно значимое улучшение в 1-й группе (ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ) — достоверно снизилось количество ингаляций «по потребности» и регрессировали клинические симптомы по данным опросника АСQ-5. Данный факт был связан с противовоспалительным эффектом фиксированной комбинации ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ, режимом дозирования и приверженностью пациентов терапии [7, 12, 19–22]. БОС регрессировал через 4–8 нед. наблюдения у 64,6 % больных, из них у больных 1-й группы (ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ) БОС купирован в 46 % случаев, 2-й группы (небулизированные БУД + САЛ) — в 18,3 % случаев. Достоверных различий по спирометрическим показателям в течение 4 нед. между пациентами 1-й и 2-й групп не зарегистрировано. Через 8 нед. отмечено достоверное увеличение ОФВ₁ у больных 1-й группы на фоне лечения ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ. Для получения достоверных результатов по улучшению легочной функции необходим более длительный период наблюдения [7, 18]. При анализе безопасности применения терапии достоверных различий характера и частоты нежелательных явлений в течение 24-недельного наблюдения между группами больных не установлено.

Заключение

Течение постковидного периода часто сопровождается развитием БОС, при лечении которого требуется назначение ингаляционной терапии ГКС и бронхолитическими препаратами. Факторами риска развития БОС у больных в постковидном периоде являются уровень эозинофилов в периферической крови, а также анамнестические сведения о частых ОРВИ / острых респираторных заболеваниях и атопии после средне-тяжелой и тяжелой НКИ. Преимущество эффективности фиксированной комбинации ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ в режиме MART по сравнению с таковой при назначении небулизированной суспензии БУД + САЛ (раствор) заключалось в следующем:

- более ранние сроки купирования БОС;
- более ранние сроки снижения числа ингаляций «по потребности»;
- приверженность пациентов терапии «гибкого дозирования»;
- сопоставимая безопасность по сравнению с группой небулайзерной терапии.

Литература / References

1. Woodruff P., Bhakta N., Fahy J. Asthma: Pathogenesis and phenotypes. In: Broaddus V.C., Robert J., Ernst J.D. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th Edn. Elsevier; 2016: 713–730. e7. DOI: 10.1016/B978-1-4557-3383-5.00041-5.

2. Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K. et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158 (22): 2453–2459. DOI: 10.1001/archinte.158.22.2453.
3. Cheung D.S., Ehlenbach S.J., Kitchens R.T. et al. Cutting edge: CD49d+ neutrophils induce CpepsilonRI expression on lung dendritic cells in a mouse model of postviral asthma. *J. Immunol.* 2010; 185 (9): 4983–4987. DOI: 10.4049/jimmunol.1002456.
4. Stephens R., Randolph D.A., Huang G. et al. Antigen-nonspecific recruitment of Th2 cells to the lung as a mechanism for viral infection-induced allergic asthma. *J. Immunol.* 2002; 169 (10): 5458–5467. DOI: 10.4049/jimmunol.169.10.5458.
5. Cheung D.S., Ehlenbach S.J., Kitchens T. et al. Development of atopy by severe paramyxoviral infection in a mouse model. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2010; 105 (6): 437–443.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2010.09.010.
6. Johnston N.W., Johnston S.L., Duncan J.M. et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (1): 132–138. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.025.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
8. Bui R.H., Molinaro G.A., Kettering J.D. et al. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J. Pediatr.* 1987; 110 (1): 87–90. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80295-0.
9. Oliver B.G., Robinson P., Peters M., Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1666–1681. DOI: 10.1183/09031936.00047714.
10. Richardson S, Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
11. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
12. Министерство здравоохранения РФ. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2/ / Ministry of Health of the Russian Federation. [Bronchial asthma: Clinical guidelines]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2/ (in Russian).
13. Teichtahl H., Buckmaster N., Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112 (3): 591–596. DOI: 10.1378/chest.112.3.591.
14. Kusel M.M., de Klerk N.H., Kebadze T. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1105–1110. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.669.
15. Martorano L.M., Grayson M.H. Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (3): 407–414. DOI: 10.1002/eji.201747052.
16. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
17. Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993; 307 (6910): 982–986. DOI: 10.1136/bmj.307.6910.982.
18. Karakioulaki M., Papakonstantinou E., Goulas A., Stolz D. The role of atopy in COPD and asthma. *Front. Med.* 2021; 8: 674742. DOI: 10.3389/fmed.2021.674742.
19. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93. / Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. [Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study]. *Pul'monologiya.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
20. Hakim A., Usmani O.S. Structure of the lower respiratory tract. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.00215-4.
21. Cramer J.A., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health,* 2008; 11 (1): 44–47. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.
22. Bisgaard, H., O'Callaghan, C., Smaldone, G.C. Drug Delivery to the Lung. 1st Edn. CRC Press; 1999. DOI: 10.1201/b14022.

Поступила: 24.04.22

Принята к печати 20.06.22

Received: April 24, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — A Branch of National Medical Research

Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director of the Clinic, “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Эсаулова Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: esanat1@yandex.ru **Natalya A. Esaulova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Pulmonology Department, “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies; tel.: (343) 242-48-42; e-mail: esanat1@yandex.ru

Участие авторов

Лещенко И.В. — научное руководство, написание текста, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи (40 %)

Эсаулова Н.А. — идея, обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи (60 %)

Оба автора прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Leshchenko I.V. — scientific supervision, writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval for publication of the manuscript (40%)

Esaulova N.A. — idea, review of material for the article, collection of the material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (60%)

Both authors read and approved the final version prior to publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.