

©С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, Е.И. Горулева, А.Г. Малявин, 2022

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАЙФХАКИ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО БРОНХИТА У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

С.Л. БАБАК¹, М.В. ГОРБУНОВА¹, Е.И. ГОРУЛЕВА², А.Г. МАЛЯВИН¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России²Московский филиал «Медицинского университета «РЕАВИЗ»»

Аннотация. Пандемия новой коронавирусной болезни (COVID-19) изменила представления практикующих специалистов о ее последствиях для верхнего (катар) и нижнего (мелкие бронхи) отделов респираторного тракта человека. COVID-19 стал рассматриваться как пусковой механизм внезапной дисфункции и воспаления («острый бронхит»), как триггер тяжелых обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ, а также как важный прогностический фактор тяжести заболевания и преждевременной смерти пациента. В большинстве случаев это привело к существенной путанице и неразумному поведению специалистов при терапии острых респираторных заболеваний у постковидных пациентов. Целью настоящей публикации стала объективная оценка возможностей медикаментозной терапии острого бронхита и разумного применения современной генерации фитопрепаратов, полученных методом научной инженерии (например, BNO1201/1205), у постковидных пациентов с учетом возможностей реальной клинической практики и актуальных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: новая коронавирусная болезнь, COVID-19, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, острый бронхит, BNO1201/1205.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, Е.И. Горулева, А.Г. Малявин. Клинические лайфхаки в терапии острого бронхита у постковидных пациентов.

Терапия. 2022; 8(7): XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.XX-XX>

CLINICAL LIFE HACKS IN THE TREATMENT OF ACUTE BRONCHITIS IN POST-COVID PATIENTS WITH A NEW GENERATION OF PHYTODRUGS BNO1201/1205

BABAK S.L.¹, GORBUNOVA M.V.¹, GORULEVA E.I.^{1,2}, Malyavin A.G.¹¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia²Moscow branch of Medical University «REAVIZ»

Abstract. The pandemic of the novel coronavirus disease (COVID-19) has changed the views of practitioners about its consequences for the upper (catarrh) and lower (small bronchi) respiratory tract. COVID-19 has become regarded as a trigger for sudden dysfunction and inflammation («acute bronchitis»), as a trigger for severe exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, and as an important prognostic factor for the severity of the disease and premature death of the patient. In most cases, this has led to significant confusion and unreasonable behavior of specialists in the treatment of acute respiratory diseases in post-COVID patients. The purpose of this publication is an objective assessment of the possibilities of drug therapy for acute bronchitis and the reasonable use of modern generation of phytodrugs obtained by scientific engineering (for example, BNO1201/1205) in post-COVID patients, taking into account real clinical practice and current clinical guidelines.

Key words: novel coronavirus disease, COVID-19, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, acute bronchitis, BNO1201/1205.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Babak S.L., Gorbunova M.V., Goruleva E.I., Malyavin A.G. Clinical life hacks in the treatment of acute bronchitis in post-covid patients with a new generation of phytodrugs BNO1201/1205. Therapy. 2022; 8(7): XX–XX.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.XX-XX>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции/болезни (COVID-19) изменила представления практикующих специалистов о ее последствиях для верхнего (катар) и нижнего (мелкие бронхи) отделов респираторного тракта человека. COVID-19 стал рассматриваться как пусковой механизм внезапной дисфункции и воспаления («острый бронхит»), как триггер тяжелых обострений хронических легочных заболеваний (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких), как важный прогностический фактор тяжести заболевания и преждевременной смерти пациента. В большинстве случаев это привело к существенной путанице и нерациональному поведению специалистов при терапии острых респираторных заболеваний у постковидных пациентов [1, 2].

Вторая существенная проблема настоящего времени – неоправданное, а зачастую чрезмерное назначение антибактериальной терапии при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и явлениях острого бронхита у тех же постковидных пациентов [3]. Знание о том, что антибиотики лечат «ковидную пневмонию» и уменьшают ее «пагубные последствия», извратили у практикующего врача клинические представления о простуде, ОРВИ, остром бронхите, сделав в его глазах дифференциальную диагностику этих состояний ненужной и плохо понимаемой [4]. **Целью** настоящей статьи является объективная оценка возможностей медикаментозной терапии острого бронхита и разумного применения современной генерации фитопрепаратов, полученных методом научной инженерии (например, BNO1201/1205), у постковидных пациентов с учетом возможностей реальной клинической практики и актуальных клинических рекомендаций [5].

ОСТРЫЙ БРОНХИТ И ПРОСТУДА (ОРВИ): *AB INITIO*

Впервые о простуде как о заболевании (в англоязычной литературе common cold – переохлаждение, замерзание) стало известно из работ Бенджамина Франклина (1773) «Подсказки относительно того, что называется простудой». Именно в ней знаменитый американский политик и ученый описал БОЛЕЗНЬ с характерными клиническими симптомами в виде насморка, слезотечения, пер-

шения в горле, кашля, температуры (>38,0 °C), слабости, разбитости, ломоты в мышцах и суставах как ПРОСТУДУ [6]. Более того, именно он подметил удивительное и важное качество простуды – ее способность передаваться от человека к человеку, что фактически на три с половиной столетия предвосхитило наши представления о вирусах и ОРВИ [7].

В настоящее время *простуда* (ОРВИ; J00–06) определяется как острое инфекционное заболевание, ведущей причиной которого являются риновирусы или коронавирусы, с обязательным поражением верхних дыхательных путей, в том числе носа, горла, придаточных пазух носа, слуховых труб, трахеи, гортани и бронхов [8].

Важно знать, что у представителей семейств вирусов, выступающих возбудителями ОРВИ, геном представлен как молекулой РНК, так и ДНК (*табл. 1*). Все эти вирусы вызывают ОРВИ во всех возрастных группах, за исключением бокавируса человека, инфицирующего исключительно детей [9]. К самым частым возбудителям ОРВИ относятся риновирусы (~70% всех ОРВИ), коронавирусы и вирусы парагриппа. Реже встречаются респираторно-синцитиальный вирус и аденовирусы. При этом возможно сочетание возбудителей (микстинфекция) и/или присоединение бактериальной флоры [10].

Таблица 1. РНК- и ДНК-вирусы – возбудители острых респираторных вирусных инфекций

РНК-вирусы	ДНК-вирусы
<ul style="list-style-type: none"> • Пневмовирусы: респираторно-синцитиальный вирус (<i>Human Respiratory syncytial virus</i>) и метапневмовирус человека (<i>Human Metapneumovirus</i>). • Парамиксовирусы: 1–4 вид вирусов парагриппа (<i>Human Parainfluenza virus</i> 1–4). • Коронавирусы: <i>Human Coronavirus 229E</i>, <i>Human Coronavirus OC43</i>, <i>Human Coronavirus NL63</i>, <i>Human Coronavirus HKU1</i>. • Пикорнавирусы: риновирусы (<i>Rhinovirus</i>), виды А, В, С 	<ul style="list-style-type: none"> • Аденовирусы: <i>Human mastadenovirus</i>, виды В, С, Е. • Парвовирус: бокавирус человека (<i>Human bocavirus</i>)

В России число ежегодно болеющих ОРВИ превышает 50 млн человек. Доля ОРВИ среди всех заболеваний достигает отметки 90%, а связанный с ними ежегодный экономический ущерб оценивается в 40 млрд руб., что составляет 80% всего ущерба (бремени болезни) от инфекционных заболева-

ний. В среднем лица ≥ 14 лет заболевают ОРВИ до 4 раз в год, в то время как люди более младшего возраста болеют до 9 раз/год [10]. Важно, что ОРВИ в ряде случаев приводят к смерти пациента. Так, по данным отечественных исследований, тяжелое течение и летальные исходы наблюдались при ОРВИ, вызванных аденовирусом, парагриппом, респираторно-синцитиальной инфекцией, которые протекали как в виде моно-, так и микст-инфекций [11]. Согласно данным международных исследований Jefferson T. et al. (2020) из Кокрейновской библиотеки, ежегодно в мире с ОРВИ непосредственно ассоциированы 3,9 млн смертей и 50% случаев внебольничных пневмоний. Кроме того, именно ОРВИ напрямую вызваны $\approx 80\%$ обострений бронхиальной астмы (БА) и $\approx 60\%$ обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [12]. Фактически простуда (ОРВИ) остается наиболее часто встречаемым и опасным заболеванием для населения земного шара [9–12].

В данном контексте уместно напомнить и об **остром бронхите** (ОБ; J20) – остро или подостро возникшем воспалении бронхов преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный) длительностью ≤ 3 нед в сочетании с характерными респираторными симптомами инфекции (хрипами, дискомфортом в грудной клетке, одышкой) [5]. Под термином «кашель» понимается защитная реакция (рефлекс) организма, способствующая восстановлению проходимости дыхательных путей и выведению из них чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, что обеспечивает очищение бронхов. Это означает, что не существует «сухого» или «мокрого» кашля, как не существует сухих или влажных рефлексов. Кашель может быть продуктивным (экспекторация секрета) и непродуктивным (без экспекторации секрета), что существенно влияет на клиническую трактовку заболевания [13].

И даже больше! В определении ОБ есть одно существенное ограничение: наличие этого заболевания возможно только для пациентов без хронических легочных заболеваний, но с симптомами продуктивного или непродуктивного кашля ≤ 3 нед без возможности их альтернативного объяснения. Это означает, что у пациентов должны отсутствовать клинические и рентгенологические подтверждения пневмонии, обострений БА или ХОБЛ [14, 15]. Возникает закономерный вопрос: существуют ли острые бактериальные бронхиты? И если существуют, то как врачу установить этот диагноз?

Представьте, что у пациента **коклюш** – острое инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемое *Bordetella*

pertussis из рода *Bordetella* и характеризующееся циклическим течением с преимущественным поражением слизистой оболочки гортани, трахеи, бронхов и развитием судорожного приступообразного кашля [16]. Очевидно, что у пациента острое поражение бронхов, вызванное не вирусным, а бактериальным агентом. Значит ли это, что перед нами пример острого бактериального бронхита? **ВНИМАНИЕ! ЗАДУМАЙТЕСЬ:** почему мы не называем «пневмонией» легочную форму чумы, но старательно диагностируем «острый бронхит» у пациента с катаральными/бронхиальными поражениями от *Bordetella pertussis*? По нашему мнению, клинический вариант бактериального бронхита (и это является «исключением из правила») включает признаки острого поражения бронхов во «второй волне» инфекционного процесса, спустя 7–10 дней от начала вирусной инфекции, когда у пациента вновь появляется температура, продуктивный кашель с грязно-желто-зеленой мокротой. При этом в анализе периферической крови число лейкоцитов $\geq 12,0 \times 10^9/\text{л}$ (и/или количество нейтрофилов $\geq 5,5 \times 10^9/\text{л}$), доля палочкоядерных нейтрофилов $\geq 10\%$, а уровень С-реактивного белка (СРБ) > 50 мг/л. Очевидно, что в данном случае вирусный агент заменился бактерией, и поэтому возможно трактовать болезнь как острый бактериальный бронхит с назначением разумной антибактериальной терапии (АБ-терапии) [5, 17].

КОМПЕТЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРОСТУДЫ И ОСТРОГО БРОНХИТА

Компетентность – это способность к осуществлению реального, жизненного действия по превращению «ресурса» в «продукт» (Harold Garfinkel, 2001), позволяющая специалисту (по нашему мнению) провести адекватную терапию без врачебной ошибки [18].

Наиболее важный вопрос в этом контексте таков: назначать или нет антибиотики при ОБ? Давайте вместе проведем короткое «расследование». Во-первых, ОБ вызывается вирусами (это важное знание), а значит, АБ-терапия любого вида не должна иметь успеха! Так ли это? Обратимся к одному из крупнейших метаанализов Smith S.M. et al. (2017) из Кокрейновской библиотеки «Антибиотики для терапии острого бронхита», включившему 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 5099 пациентов с ОБ. Авторами сделаны важные практические выводы, практически ставшие правилами [19]:

1) существуют ограниченные данные о клинической пользе антибиотиков при ОБ (*уровень достоверности доказательств (УДД) – 1, уровень убедительности рекомендаций (УУР) – А*);

2) антибиотики могут оказывать умеренное благоприятное воздействие на некоторых пациентов,

таких как ослабленные пожилые люди с сопутствующими заболеваниями (УДД – 1, УУР – В);

3) АБ-терапия должна быть рациональной, т.е. при ее назначении необходимо максимально учитывать возможные побочные эффекты, характеристики симптоматической терапии, возможность развития устойчивости респираторных патогенов к антибиотикам и реальную стоимость терапии (УДД – 1, УУР – А).

Во-вторых, важным и клинически значимым аспектом для современного практикующего специалиста является *симптоматическая терапия ОБ*. Обратимся к связанным с ней ключевым положениям, описанным в национальных клинических рекомендациях последних лет [5, 9]:

1) рутинное применение бронхолитиков при ОБ не рекомендовано. Их использование оправдано только у пациентов с неотвязным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности (УДД – 4, УУР – В);

2) применение ингаляционных кортикостероидов у пациентов с ОБ не рекомендовано (УДД – 4, УУР – В);

3) рекомендовано назначение осельтамивира у пациентов с симптомами гриппа, имеющих факторы риска, такие как пожилой возраст, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и др. (УДД – 4, УУР – С);

4) пациентам с ОБ при наличии продуктивного кашля рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты (УДД – 5, УУР – С);

5) рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) пациентам с гипертермией выше 38 °С, мышечными и суставными болями с жаропонижающей,

болеутоляющей и противовоспалительной целью (УДД – 5, УУР – С);

6) не рекомендуется назначение салициловой кислоты и ее производных пациентам младше 18 лет и назначение селективных НПВП вследствие возможных побочных явлений (УДД – 5, УУР – С).

На наш взгляд, очевидно, что имеющиеся возможности лекарственной терапии ОБ существенно ограничены и предусматривают комбинирование препаратов с разнонаправленными эффектами для формирования синергизма действия в плане устранения воспаления, отека, кашля, патогена и нормализации секреции. Выбор для практикующего специалиста невелик: либо сочетать множество разных лекарственных субстанций (противокашлевых, муколитических, жаропонижающих, противовирусных), либо применять комбинированные препараты с научно доказанным синергизмом действия (например, фитопрепарат ВНО1201/1205).

ФИТОНИРИНГ И СОВРЕМЕННЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ (ВНО1201/1205)

Фитонириг (от англ. *phytoneering: engineering* – «конструирование» и *pioneering* – «новаторство») представляет собой технологию производства экологически чистых и стандартизированных лекарств растительного происхождения, позволяющую получить препарат с четко определенным количеством действующих компонентов/экстрактов, ожидаемым механизмом и интенсивностью действия (рис. 1) [20, 21].

ВНО1201/1205 (Бронхипрет) – специальный экстракт тимьяна (чабреца), листьев плюща и корня первоцвета (примулы), обладающий комплексом заданных свойств при пероральном приеме:

Рис. 1. Принципы фитонирига*

ФИТОНИРИНГ РАСКРЫВАЕТ ЛЕЧЕБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РАСТЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ТЕХНОЛОГИЙ



Культивация и скрининг растений разного происхождения с контролем качества путем тонкослойной хроматографии ингредиентов

Примечание: * – адаптировано из [20].

1) секретолитическим; 2) противовоспалительным; 3) бронхоспазмолитическим; 4) непрямым противовирусным; 5) противомикробным (рис. 2, табл. 2) [22]. Буквенно-цифровым кодом BNO1201 производитель обозначает Бронхипрет сироп (жидкие экстракты травы тимьяна и листьев плюща), а кодом BNO1205 – Бронхипрет таблетки (сухие экстракты травы тимьяна и корня первоцвета).

ДОКАЗАННЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ BNO1201/1205

К сожалению, многие растительные лекарственные субстанции с различными формами доставки имеют широкую вариабельность терапевтического действия в амбулаторной клинической практике. Во многих случаях, даже несмотря на «природность» и «естественность» таких лекарств, у практикующих специалистов по отношению к ним

формируется выраженный клинический скепсис. Вот почему мы посчитали необходимым кратко остановиться на важных свойствах препаратов BNO1201/1205 (Бронхипрет сироп и таблетки), которые были доказаны в ходе больших РКИ последних лет.

Секретолитический эффект BNO1201/1205 объясняется двойным механизмом его действия, сочетающего стимуляцию вагусной системы управления мукоцилиарным клиренсом и феномен «ингаляция эфирных масел изнутри», характерный для эфирного масла тимьяна и его наиболее активного компонента тимола (рис. 3) [23].

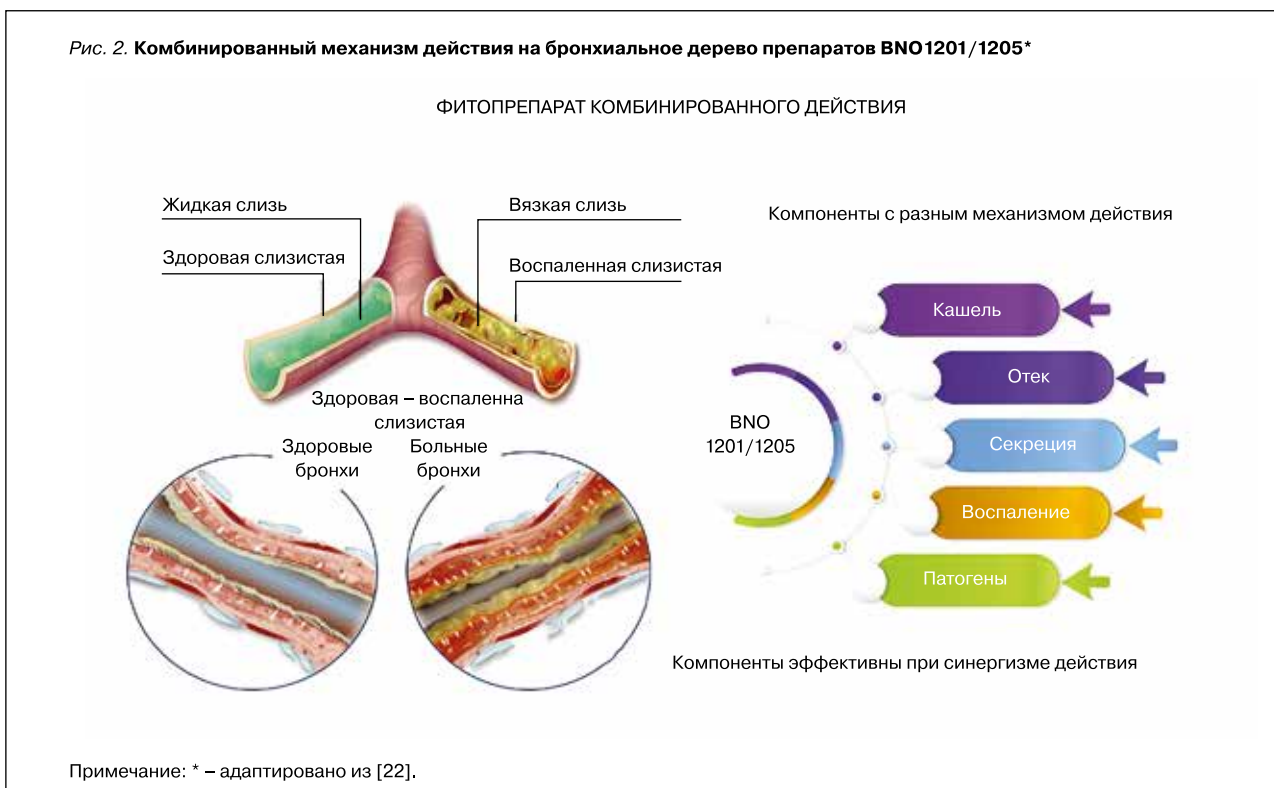
Феномен «ингаляции изнутри», характерный для тимола, развивается, когда при проглатывании и всасывании в кровь субстанция достигает самых мелких бронхов (с током крови). Далее эфирные масла выходят на поверхность слизистой, где обратно «ингалируются», воздействуя поло-

Таблица 2. Компоненты экстракта BNO1201/1205 и механизм их действия при пероральном приеме

Действие препарата	Экстракт листьев плюща	Экстракт корня первоцвета	Экстракт травы тимьяна
СЕКРЕТОЛИТИЧЕСКОЕ: улучшает мукоцилиарный клиренс и разжижает мокроту	ДА	ДА	ДА
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ: уменьшает отек и воспаление	НЕТ	ДА	ДА
БРОНХОЛИТИЧЕСКОЕ: расширяет просвет бронха	ДА	ДА	ДА
ПРОТИВОВИРУСНОЕ: препятствует распространению вирусов	НЕТ	НЕТ	ДА
ПРОТИВОМИКРОБНОЕ: предотвращает бактериальную суперинфекцию и поддерживает антибиотикотерапию	ДА	НЕТ	ДА

128

Рис. 2. Комбинированный механизм действия на бронхиальное дерево препаратов BNO 1201 / 1205*



жительно на бокаловидные клетки и трахеобронхиальный секрет. Это принципиально важно для пациентов с маленькими (дети и подростки) или узкими (обструктивные заболевания) дыхательными путями, когда небулайзерная терапия может оказаться малоэффективной.

Данный механизм действия BNO1201/1205 был убедительно доказан в ходе исследований Seibel J. et al. (2015). В доклиническом исследовании фармакологических свойств экспериментальный бронхоальвеолит лабораторных крыс активно подавлялся назначением Бронхипрета (BNO1201/1205). Было установлено достоверное уменьшение числа бокаловидных клеток и снижение экспрессии муцина 5AC (MUC5AC – муцин вязкой слизи), сопоставимое с действием «эталонного» дексаметазона 5 мг/кг [22].

В другом доклиническом исследовании механизма действия BNO1201/1205 *in vivo* и *in vitro*, выполненного Seibel J. et al. (2018), была установлена его выраженная противовоспалительная и секре-

толитическая активность в отношении слизистой оболочки бронхов. Результаты можно назвать сенсационными: по своему действию на бокаловидные клетки и отек слизистой растительный препарат оказался сопоставим с дексаметазоном в дозе 5 мг/кг [23].

Противовоспалительное действие BNO1201/1205 также обусловлено двойным механизмом: 1) подавлением выработки лейкотриенов (ЛТВ₄, Цис-ЛТ) – эндогенных сигнальных молекул, ответственных за хемотаксис, воспаление, адгезию, проницаемость сосудов и бронхоспазм; 2) блокированием 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) – фермента, превращающего незаменимые жирные кислоты в лейкотриены, а значит, поддерживающего воспаление. Изучение действия BNO1201/1205 на выработку ЛТВ₄, Цис-ЛТ и 5-ЛОГ было проведено Seibel J. et al. (2013) в исследовании *in vitro* с контрольной группой, получавшей 0,9% раствор натрия хлорида. При использовании фитопрепарата в терапевтических концентрациях авторами было обнаружено достоверное снижение воспалительной активности ЛТВ₄, Цис-ЛТ, 5-ЛОГ (рис. 4) ниже порога воспаления IC₅₀ (мг/мл) [24].

Отметим, что активное подавление лейкотриенового воспаления принципиально важно для пациентов детского возраста и больных с аллергическими реакциями, т.е. в тех случаях, когда даже небольшие изменения в хемотаксисе, адгезии, проницаемости сосудов с появлением отека и бронхоспазма могут спровоцировать значимые изменения клинической картины заболевания.

Бронхоспазмолитическое действие BNO1201/1205 связано со способностью тимьяна (чабреца) и плюща менять количество «активных» β₂-рецепторов на поверхности бронхиальных мышц и альвеолярных клеток. В норме активные β₂-рецепторы находятся на поверхно-

Рис. 3. Двойной механизм секретолитического действия BNO1201/1205*

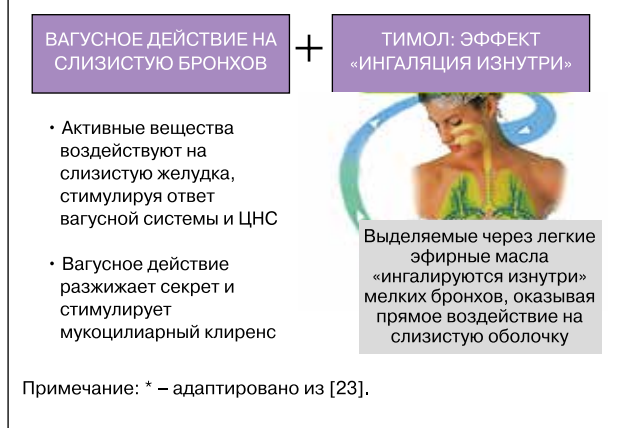
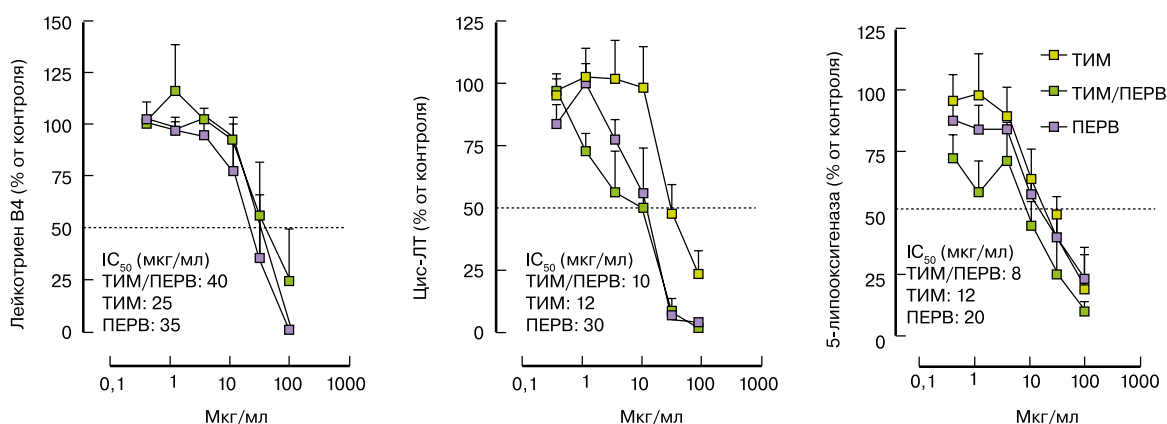


Рис. 4. Результаты применения тимьяна, первоцвета и BNO1201/1205, демонстрирующие достоверное и дозозависимое снижение медиаторов воспаления



Примечание: * – адаптировано из [24]. ТИМ – тимьян; ПЕРВ – первоцвет; ТИМ/ПЕРВ – тимьян + первоцвет; IC₅₀ – предельная концентрация для поддержания воспаления; Цис-ЛТ – цистеинилвые лейкотриены.

сти клеток в достаточных количествах. Они стимулируются адреналином при наличии в них «посредника» – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, производного аденозина, необходимого для внутриклеточного распространения сигналов, способных изменять выработку сурфактанта, разжижать секрет, облегчать эвакуацию мокроты). Длительная стимуляция адреналином β_2 -рецепторов (например, при раздражении вирусным агентом) заставляет рецепторы «прятаться» внутрь клетки, что приводит к резкому уменьшению уровня цАМФ, усилению бронхоконстрикции и различным мукоцилиарным нарушениям [25].

Первый принцип действия комбинации BNO1201/1205 основан на способности тимола (основного компонента экстракта тимьяна) связываться с β_2 -рецепторами и повышать уровень цАМФ. Это устраняет сужение бронха, возвращая ему нормальный просвет, а также восстанавливает вязкость трахеобронхиального секрета. Однако длительное действие тимола закономерно истощает рецепторный потенциал, вследствие чего важен второй компонент лекарственной комбинации – экстракт плюща. Его основной активный компонент, сапонин (альфа-гедерин), способен подавлять ингибирование и «интернализацию» (уход с поверхности клеточных мембран) β_2 -рецепторов при одновременном повышении концентрации цАМФ, что можно рассматривать как **второй принцип действия** комбинации BNO1201/1205 (рис. 5) [26, 27].

Сочетание указанных фармакодинамических свойств препаратов BNO1201/1205 вызывает устойчивое устранение готовности бронхиального дерева (в основном мелких бронхов) к бронхоспазму, стабилизирует их просвет, восстанавливает

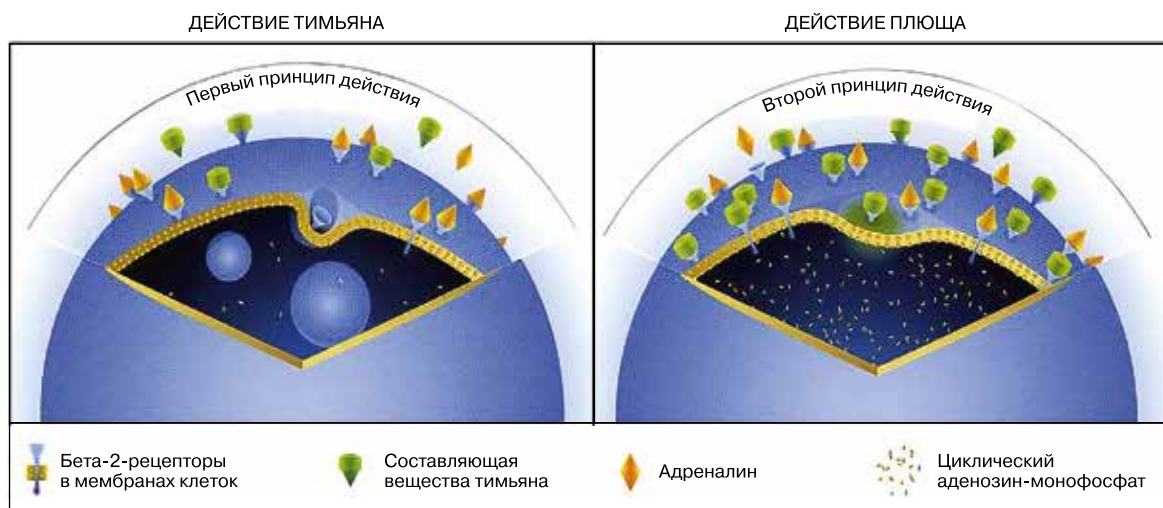
вязкость трахеобронхиального секрета. Такой механизм действия принципиально важен для пациентов детского возраста и для лиц, имеющих обструктивные заболевания, когда нормализация мукоцилиарного клиренса и улучшение дренажа секрета являются составной частью клинического успеха терапии легочного заболевания [27].

Антипростудное (противовирусное) и антимикробное действие тимьяна (чабреца) и плюща известно около 500 лет. Так, еще в работах Парацельса (1527) тимьян (чабрец) назван основным компонентом «отвара от простуды», а выжимка плюща признается основой «сусла» для обработки колотых и резаных ран в целях их наилучшего заживления [28].

Обладают ли в наше время фитопрепараты BNO1201/1205 (Бронхипрет) аналогичным действием? Ответом на наш вопрос может служить изящное исследование, выполненное Muller M. et al. (2014) по изучению «вирусной нагрузки» в гомогенате легких морских свинок, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), через 24 и 72 ч после терапии Бронхипретом (рис. 6). Авторами было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) двукратное подавление вирусной нагрузки РСВ через 24 и 72 ч от момента инфицирования при приеме терапевтической дозы Бронхипрета (135–1000 мг/кг), что свидетельствует о наличии противовирусной активности экстрактов тимьяна (чабреца) и плюща [29].

Не менее интересным представляется доклад Комитета по использованию лекарственных растений Европейского медицинского агентства (ЕМА, 2015) и систематический обзор Sierocinski E. et al. (2021), посвященные способности экстрактов тимьяна (чабреца), первоцвета (примулы) и плюща угнетать рост наиболее частых бактериальных возбудителей инфекций респираторной систе-

Рис. 5. Схематическое изображение механизма бронхоспазмолитического действия комбинации BNO1201/1205*



Примечание: * – адаптировано из [27].

мы (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*). Оценка проводилась путем анализа подавления роста числа колоний респираторных возбудителей в процентах от исходного после их обработки экстрактами лекарственных растений (рис. 7) [30, 31].

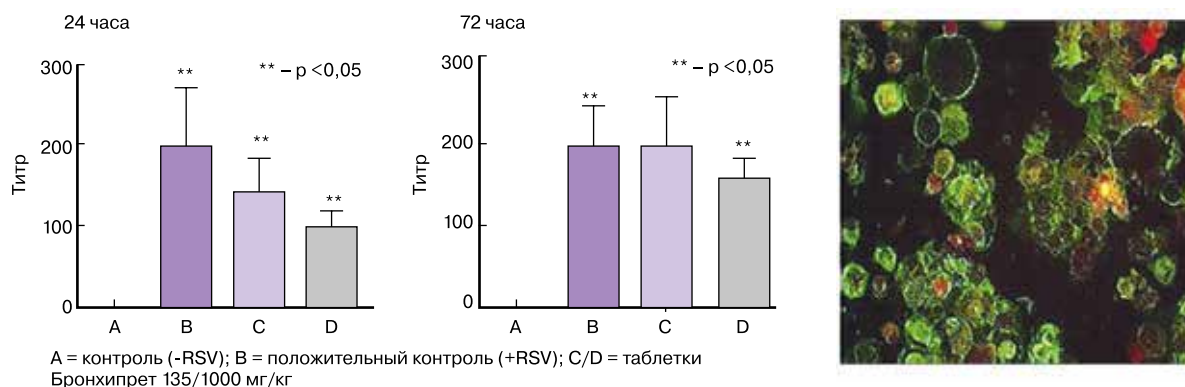
Результаты анализа удивительны: по силе подавления роста колоний патогенных микроорганизмов, а именно *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, комбинация экстрактов BNO1201/1205 может быть отнесена к средствам с выраженным антибактериальным эффектом. Это означает, что при отсутствии объективных показаний к использованию респираторных антибиотиков профилактика бактериальных ослож-

нений простудных заболеваний и ОБ может с успехом проводиться фитопрепаратами новой генерации (BNO1201/1205), особенно у пациентов детского возраста и лиц, имеющих разнообразную коморбидную патологию [30, 31].

МЕСТО ФИТОПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

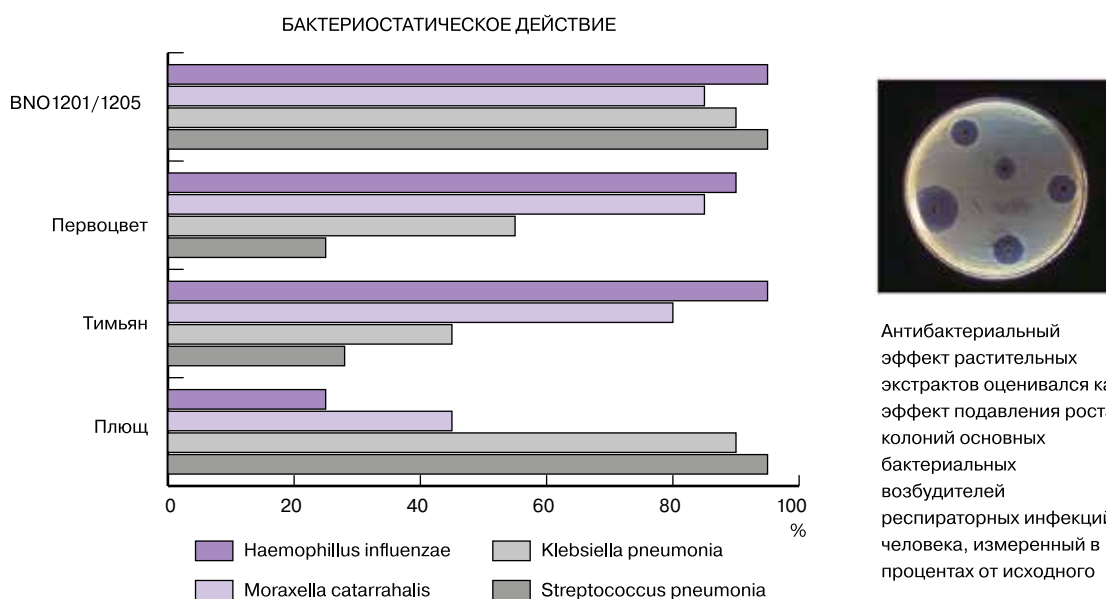
В настоящее время происходит пересмотр показаний и переоценка места растительных лекарственных препаратов в терапии ОБ у детей и взрослых. В этом контексте наиболее показательны новые клинические рекомендации «Диагностика и лечение острого, подострого и хронического

Рис. 6. Графическое представление результатов исследования противовирусной активности (BNO1201/1205)*



Примечание: * – адаптировано из [29].

Рис. 7. Схематическое представление антибактериального эффекта растительных экстрактов BNO1201/1205, первоцвета, тимьяна, плюща*



Примечание: * – объяснение в тексте. Адаптировано из [31].

кашля взрослых» Немецкого респираторного общества от 2019 г. При их составлении ретроспективному анализу подвергались все имеющиеся РКИ за период с 2008 по 2018 г., относящиеся к медикаментозной терапии острого, подострого и хронического кашля у взрослых (~6000 пациентов). Выполненный анализ выявил ряд достоверных закономерностей и позволил сформулировать правила для практикующего специалиста, соблюдение которых обеспечивает клиническую эффективность терапии кашля у подавляющего числа пациентов [32].

1) Существует лишь несколько фитотерапевтических лекарственных средств, чья эффективность в отношении кашля при простудных заболеваниях изучена в ходе плацебо-контролируемых РКИ. К ним относятся фитопрепараты плюща, цинеола, миртола, пеларгонии, комбинированные фитопрепараты плюща и тимьяна (BNO1201 – Бронхипрет сироп), а также тимьяна и первоцвета/примулы (BNO1205 – Бронхипрет ТП).

2) Фитопрепараты и амброксол следует назначать при остром кашле на фоне простуды (ОРВИ) для уменьшения его интенсивности, а также для клинически значимого сокращения продолжительности продуктивного и непродуктивного кашля.

3) Комбинированные фитопрепараты (BNO1201/1205), декстрометорфан, амброксол хорошо изучены в контролируемых РКИ, в которых они продемонстрировали клинически значимое уменьшение продолжительности и интенсивности продуктивного и непродуктивного кашля у пациентов с ОБ.

В настоящее время опубликованы рекомендации «Ведение пациентов с острым и хроническим кашлем» Немецкого общества врачей общей практики и семейной медицины от 2021 г., где отмечена клинически значимая роль фитопрепаратов в терапии амбулаторных пациентов с ОБ.

1) Комбинированные препараты, содержащие экстракты тимьяна (чабреца) и плюща (BNO1201 – Бронхипрет сироп), а также экстракты тимьяна (чабреца) и примулы/первоцвета (BNO1205 – Бронхипрет ТП), показали достоверное клиническое преимущество в снижении частоты, тяжести и длительности кашля в ходе плацебо-контролируемых РКИ.

2) Применение синтетических (не растительных) муколитиков, содержащих ацетилцистеин и амброксол, для лечения кашля при ОБ не рекомендуется.

Для полноты картины необходимо сказать, что на сегодняшний день ряд фитопрепаратов нашел свое место и в российских клинических рекомендациях по терапии пациентов с простудой, ОРВИ и ОБ. Так, в клинических рекомендациях Минздрава России по лечению ОБ (2021) отмечено следующее [34]:

• рекомендуется назначение лекарственных средств группы «муколитические препараты» при наличии у пациента вязкой, трудно отделяемой мокроты (УДД – 5, УУР – С). Согласно комментариям к этому пункту рекомендаций, одним из возможных вариантов муколитической терапии ОБ у детей служит прием экстрактов корней первоцвета и травы тимьяна (чабреца) обыкновенного (BNO1205 – Бронхипрет ТП) или комбинации экстрактов листьев плюща и травы тимьяна (чабреца) обыкновенного (BNO1201 – Бронхипрет сироп).

В других национальных клинических рекомендациях – «Острый бронхит у взрослых», сформированных в 2022 г. (проект находится в стадии обсуждения), содержится особое указание на место фитопрепаратов в терапии ОБ у этой возрастной категории пациентов [5]: взрослым больным с ОБ при наличии продуктивного кашля целесообразно назначение мукоактивных препаратов, разжижающих и улучшающих экспекторацию (отхождение) мокроты (УДД – 5, УУР – С). В комментариях указывается, что мукоактивные препараты должны применяться только при продуктивном кашле. К таковым отнесены амброксол, бромгексин, N-ацетилцистеин, ингаляционный 3% и 7% NaCl с гиалуроновой кислотой, эрдостеин, комбинированные препараты амброксола или бромгексина с сальбутамолом и гвайфенезином, комбинированные фитопрепараты, содержащие экстракты плюща, тимьяна (чабреца), первоцвета (примулы), гвайфенезин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 изменила представления о возможностях вирусных агентов воздействовать на верхние (катар) и нижние (мелкие бронхи) дыхательные пути человека. Фактически все наши представления о простуде, ОРВИ, ОБ претерпели существенные изменения, дополнения и модификации. Роль вирусов как триггеров внезапной легочной дисфункции и воспаления («острый бронхит»), как причины тяжелых обострений БА и ХОБЛ, как прогностического фактора тяжести хронического заболевания и преждевременной смерти пациента не вызывает сомнений. Тем не менее до настоящего времени рациональной патогенетической терапии острых вирусных заболеваний (ОБ) не существует, что многократно повышает роль правильного симптоматического лечения. Однако и она подчас выполняется практикующими специалистами наугад, по наитию, что приводит к существенной путанице и неразумному поведению врача, особенно в отношении коморбидных пациентов с постковидным синдромом [1, 2].

Надеемся, что изложенная нами объективная оценка и новый взгляд на фитотерапию ОБ с пози-

При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

Бронхипрет®

Для детей
от 1 года
и взрослых*

Рег. уд.: ЛС-001464 от 30.12.2011;
ЛС-000181 от 05.04.2010



- ❖ Снижает интенсивность и частоту приступов кашля¹
- ❖ Способствует уменьшению воспаления^{2,3}
- ❖ Облегчает выведение мокроты⁴

Природа. Наука. Здоровье.

Бронхипрет®
при кашле
оказывает

противовоспалительное

бронхолитическое

отхаркивающее
действие

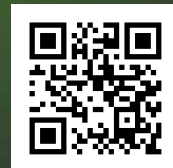


с эффектом ингаляции изнутри**



** Активный компонент эфирного масла в экстракте тимьяна – тимол оказывает местное воздействие на легкие, так как выводится через дыхательные пути¹

* Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 1 года; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет. 1. Измаил Х. и соавт. Бронхипрет® и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. Фарматека. 2005. №19 (114). С. 86–90. 2. Seibel J. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine 22(2015): 1172–1177. 3. Seibel J. et al. Clinical Phytoscience (2018) 4:4. DOI 10.1186/s40816-018-0062-2. 4. Инструкция по медицинскому применению Бронхипрет® сироп / Бронхипрет® ТП.



РЕКЛАМА

Производитель: «Бионорика СЕ»: Германия, 92318, Ноймаркт, Кершенштайнерштрассе, 11–15.
Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Бионорика». 119619, г. Москва,
6-я ул. Новые сады, д. 2, корп. 1, тел./факс (495) 502-90-19, info@bionorica.ru

www.bronchipret.com

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ции современных знаний и клинических рекомендаций повлияет на диагностику и терапию простудных заболеваний у постковидных пациентов. Более того, новые генерации фитопрепара-

тов, в особенности комбинированные экстракты (BNO1201/1205), должны занять достойное место в терапии простуды, кашля и ОБ у детей и взрослых в реальной клинической практике [5].



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jordan R.E., Adab P., Cheng K.K. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020; 368: m1198. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1198>.
- Lombardi C., Gani F., Berti A. et al. Asthma and COVID-19: A dangerous liaison? *Asthma Res Pract*. 2021; 7(1): 9. <https://dx.doi.org/10.1186/s40733-021-00075-z>.
- Poss-Doering R., Kronsteiner D., Kamradt M. et al. Assessing reduction of antibiotic prescribing for acute, non-complicated infections in primary care in Germany: Multi-step outcome evaluation in the cluster-randomized trial ARena. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(10): 1151. <https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10101151>.
- Fu M., Wushouer H., Hu L. et al. Outpatient prescribing pattern for acute bronchitis in primary healthcare settings in China. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021; 31(1): 24. <https://dx.doi.org/10.1038/s41533-021-00234-y>.
- Клинические рекомендации. Острый бронхит у взрослых. Проект. Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество», общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», Межрегиональная ассоциация специалистов респираторной медицины (МАСРМ). 2022. Доступ: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf (дата обращения – 16.05.2022). [Clinical guidelines. Acute bronchitis in adults. Project. Russian Respiratory Society, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Interregional Association of Respiratory Medicine Specialists. 2022. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf (date of access – 16.05.2022) (In Russ.)].
- The writings of Benjamin Franklin. Collected and edited with a life and introduction by Albert Henry. London, Macmillan. 1906. Vol. 6. (676): 1773–76.
- Hirschmann J.V. Benjamin Franklin and medicine. *Ann Intern Med*. 2005; 143(11): 830–34. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00012>.
- Heikkinen T., Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003; 361(9351): 51–59. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9).
- Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 724. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 (дата обращения – 16.05.2022). [Clinical guidelines. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. National Scientific Society of Infectionists, Russian Scientific Medical Society of Therapists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 724. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 (date of access – 16.05.2022) (In Russ.)].
- О профилактике ОРВИ и гриппа. Роспотребнадзор. 12.10.2021. Доступ: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=19240&sphrase_id=4225417 (дата обращения – 13.08.2022). [On the prevention of ARVI and influenza. Rosпотrebnadzor. 12.10.2021. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=19240&sphrase_id=4225417 (date of access – 13.08.2022) (In Russ.)].
- Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. акад. РАН Н.Д. Ющука, акад. РАЕН Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 1004 с. [Infectious diseases. National guides. Ed. by acad. of RAS Yushchuk N.D., acad. of RAS Vengerov Yu.Ya. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 1004 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-4912-7.
- Jefferson T., Del Mar C.B., Dooley L. et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 11(11): CD006207. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub5>.
- Чучалин А.Г. Пульмонология. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020; 768 с. [Chuchalin A.G. Pulmonology. Ed. by Chuchalin A.G. Moscow: GEOTAR-Media. 2020; 768 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-5323-0.
- Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. акад. РАН А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 800 с. [Pulmonology. National guides. Short edition. Ed. by acad. of RAMS Chuchalin A.G. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; 800 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-4814-4.
- Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W.; CHEST Expert Cough Panel. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018; 153(1): 196–209. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
- Геппе Н.А. с соавт. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. 2-е изд. обновленное и дополненное. М.: МедКом-Про. 2020; 254 с. [Geppe N.A. et al. Acute respiratory infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: a clinical guide. 2nd ed. updated and expanded. Moscow: MesKom-Pro. 2020; 254 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9500978-2-9.
- Killeen B.M., Wolfson A.B. Antibiotics for acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2020; 102(9): Online.
- Corbetta L., Arru L.B., Mereu C. et al. Competence and training in interventional pulmonology. *Panminerva Med*. 2019; 61(3): 203–31. <https://dx.doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03562-0>.
- Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6(6): CD000245. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub4>.
- Falzon C.C., Balabanova A. Phytotherapy: An introduction to herbal medicine. *Prim Care*. 2017; 44(2): 217–27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2017.02.001>.
- Зайцева О.В., Симоновская Х.Ю., Павленко Д.В. В обход необдуманных назначений. Рациональные стратегии борьбы с острыми респираторными инфекциями у детей. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2019; 16 с. [Zaitseva O.V., Simonovskaya H.Yu., Pavlenko D.V. Bypassing ill-considered appointments. Rational strategies for the control of acute respiratory infections in children. Moscow: Editorial staff of StatusPraesens magazine. 2019; 16 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-6042694-9-7.
- Seibel J., Pergola C., Werz O. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine*. 2015; 22(13): 1172–77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.09.001>.

23. Seibel J., Kryshen K., Pongracz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 51: 10–17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2018.04.009>.
24. Seibel J., Pergola C., Werz O. et al. A combination of thyme and primula dry extracts possesses antitussive activity and inhibits leukotriene formation. *Eur Respir J.* 2013; 42(Suppl 57): 743. Print ISSN: 0903-1936; Online ISSN: 1399-3003. Published online July 25, 2014.
25. Giembycz M.A., Newton R. Beyond the dogma: Novel beta2-adrenoceptor signalling in the airways. *Eur Respir J.* 2006; 27(6): 1286–306. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00112605>.
26. Nach Haberlein H. ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu, PZ 150 Jahrgang, 2005.
27. Bussmann H., Schulte-Michels J., Bingel M. et al. A comparative study on the influence of an ivy preparation and an ivy/thyme combination on the B2-adrenergic signal transduction. *Heliyon.* 2020; 6(5): e03960. <https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020. e03960>.
28. Michaleas S.N., Pantos C., Chatzipanagiotou S. et al. Theophrastus Bombastus von Hohenheim: Theological reformer, philosopher and physician. *J Relig Health.* 2021; 60(6): 3907–14. <https://dx.doi.org/10.1007/s10943-021-01265-y>.
29. Muller M, Sewald K, Braun A. Anti-inflammatory efficacy of the herbal medicinal product Bronchipret® tablets in murine respiratory syncytial virus lung infection. *Keystone Symposia: Keystone* 2014.
30. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba and *Primula veris* L. and *Primula elatior* (L.) Hill, radix. 5 April 2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-herba-primula-veris-l-primula-elatior-l_en.pdf (date of access – 13.08.2022).
31. Sierocinski E., Holzinger F., Chenot J.F. Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(8): 1113–22. <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4>.
32. Kardos P., Dinh Q.T., Fuchs K.H. et al. [Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Pneumologie.* 2019; 73(3): 143–80 (In German)]. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0808-7409>.
33. DEGAM-Leitlinie S3: Akuter und chronischer Husten, 2021. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-013L_S3_akuter-und-chronischer-Husten_2022-01.pdf (date of access – 13.08.2022) (In German)].
34. Клинические рекомендации. Бронхит. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Российское респираторное общество. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 381. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381_2 (дата обращения – 16.05.2022). [Clinical guidelines. Bronchitis. Union of Pediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Russian Respiratory Society. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 381. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381_2 (date of access – 16.05.2022) (In Russ.)].

Поступила/Received: 12.03.2022

Принята в печать/Accepted: 20.09.2022



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сергей Львович Бабак, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: sergbabak@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>. Scopus Author ID: 45560913500

Марина Валентиновна Горбунова, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: mgorb@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>

Екатерина Игоревна Горулева, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней московского филиала «Медицинского университета «РЕАВИЗ». Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: 1940858@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-7937>.

Андрей Георгиевич Малявин, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: maliavin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>. Scopus Author ID: 6701876872

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey L. Babak, Dr. med. habil., professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the Faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya Str. E-mail: sergbabak@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>. Scopus Author ID: 45560913500

Marina V. Gorbunova, PhD in Medicine, associate professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the Faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya Str. E-mail: mgorb@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>

Ekaterina I. Goruleva, PhD in Medicine, associate professor of the Department of internal diseases, Moscow branch of Medical University «REAVIZ». Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya Str. E-mail: 1940858@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-7937>.

Andrey G. Malyavin, Dr. med. habil., professor, professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the Faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya Str. E-mail: maliavin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>. Scopus Author ID: 6701876872