

# Влияние двойной бронходилатационной терапии на клинический контроль над хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике

Н.В.Трушенко<sup>1,2</sup> ✉, С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>, Г.С.Нуралиева<sup>1,2</sup>, З.Р.Айсанов<sup>3</sup>, О.А.Суворова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

В настоящее время остается актуальной проблема достижения клинического контроля у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Таким образом, большой интерес представляют результаты крупного многоцентрового исследования, проведенного в странах восточной Европы, включая Российскую Федерацию, посвященного изучению клинической эффективности двойной бронходилатационной терапии в условиях реальной клинической практики. **Целью** работы явилась оценка изменений клинического контроля у пациентов с ХОБЛ, получающих лечение комбинацией длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) (тиотропия бромид / олодатерол 5 / 5 мкг в ингаляторе Респимат®) в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ХОБЛ ( $n = 1\ 476$ ), проживающие в Российской Федерации, старше 40 лет, которым назначен препарат тииотропия бромид / олодатерол 5 / 5 мкг в ингаляторе Респимат® в соответствии с действующими российскими и зарубежными клиническими рекомендациями. Период наблюдения составил 6 нед. Оценивался клинический контроль над ХОБЛ по Клиническому опроснику по хронической обструктивной болезни легких (*Clinical COPD Questionnaire – CCQ*), общего состояния пациента, выраженности одышки по Модифицированной шкале одышки, частоты использования короткодействующих бронходилататоров для купирования симптомов. Критерием терапевтического успеха явилось уменьшение суммы баллов по шкале CCQ на минимально клинически значимую величину – 0,4 балла. **Результаты.** На фоне терапии тииотропия бромидом / олодатеролом 5 / 5 мкг у 89,84 % пациентов удалось достичь терапевтического успеха, т. е. число баллов по CCQ уменьшилось более чем на 0,4 (95%-ный доверительный интервал – 88,2–91,3 %;  $p < 0,0001$ ). В среднем общая оценка по CCQ уменьшилась между 1-м и 2-м визитами на  $1,31 \pm 0,97$  балла, выраженность симптомов – на  $1,39 \pm 1,03$  балла, функциональное состояние – на  $1,2 \pm 1,1$  балла, психическое состояние – на  $1,38 \pm 1,31$  балла. Достижение клинического контроля не зависело от сопутствующей патологии, тяжести заболевания, возраста пациентов и ранее используемой терапии. **Заключение.** Согласно полученным результатам на широкой выборке пациентов из реальной практики подтверждена высокая клиническая эффективность тииотропия бромид / олодатерола 5 / 5 мкг при достижении клинического контроля над ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), клинический контроль над ХОБЛ, бронходилататоры, Клинический опросник по хронической обструктивной болезни легких, тииотропия бромид / олодатерол.

**Финансирование.** Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Трушенко Н.В., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Айсанов З.Р., Суворова О.А. Влияние двойной бронходилатационной терапии на клинический контроль над хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 216–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-216-224

## The effect of dual bronchodilatory therapy on the clinical control of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice

Natal'ya V. Trushenko<sup>1,2</sup> ✉, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>, Galiya S. Nuralieva<sup>1,2</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>3</sup>, Olga A. Suvorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>3</sup> N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Today, achieving clinical control in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains relevant. Thus, the results of a large multicenter study of clinical efficacy of dual bronchodilatory therapy in real practice conducted in Eastern Europe, including the Russian Federation, are of great interest. **Aim.** Assessment of changes in the clinical control in patients with COPD receiving treatment with LABA/LAMA combination (tiotropium/olodaterol 5/5  $\mu\text{g}$  via the Respimat® inhaler) in real clinical practice. **Methods.** The study included patients ( $n = 1\ 476$ )

with COPD older than 40 years who were prescribed tiotropium/olodaterol 5/5 µg via the Respimat® inhaler according to the current Russian and foreign clinical guidelines. The observation period was 6 weeks. The clinical control of COPD was assessed by the CCQ questionnaire, the patient's general condition, the severity of dyspnea according to the mMRC scale, the incidence of using short-acting bronchodilators to relieve symptoms. The criterion for therapeutic success was a 0.4 point decrease in the CCQ score, the minimal clinically important difference. **Results.** The treatment with tiotropium/olodaterol 5/5 µg was successful, i.e., led to a decrease in the number of CCQ points by more than 0.4 points, in 89.84% of patients (95% CI 88.2 – 91.3 %;  $p < 0.0001$ ). On average, the overall CCQ score between the first and second visit decreased by  $1.31 \pm 0.97$  points, the severity of symptoms – by  $1.39 \pm 1.03$  points, the functional state – by  $1.2 \pm 1.1$  points, the mental condition – by  $1.38 \pm 1.31$  CCQ points. Achievement of clinical control did not depend on comorbid pathology, disease severity, patient age, and the previous therapy. **Conclusion.** The results obtained on a wide sample of patients from real practice confirmed the high clinical efficacy of tiotropium/olodaterol 5/5 µg in achieving clinical control of COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), clinical control of COPD, bronchodilators, Clinical COPD Questionnaire, tiotropium/olodaterol.

**Funding.** This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC. The company is not responsible for the content of this article. The opinions of the author and the editorial could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC.

For citation: Trushenko N.V., Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Aisanov Z.R., Suvorova O.A. The effect of dual bronchodilatory therapy on the clinical control of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 216–224 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-216-224

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по своим клиническим характеристикам, степени тяжести и ответу на лечение характеризуется значительной гетерогенностью с учетом индивидуальных особенностей пациентов при выборе терапии [1]. Необходимость персонализированного подхода способствовала внедрению в клиническую практику понятия «контроль над ХОБЛ», во многом схожего с понятием контроля над бронхиальной астмой (БА).

Клинический контроль над ХОБЛ определяется на текущий момент и оценивается по 2 основным критериям:

- выраженность симптомов;
- частота и тяжесть обострений заболевания.

Концепция контроля над ХОБЛ подразумевает достижение в первую очередь стабильности заболевания в результате лечения, когда симптомы заболевания не ограничивают (или ограничивают минимально) повседневную активность больного в сочетании с отсутствием или развитием  $\leq 1$  нетяжелого обострения в течение 12 мес. Контроль над ХОБЛ, в отличие от контроля над БА, не предполагает полного отсутствия симптомов у пациента. В случаях стабильного течения ХОБЛ с наименьшей выраженностью симптомов при отсутствии обострений в течение 1 года можно считать, что контроль над заболеванием достигнут [2].

Для оценки контроля над ХОБЛ требуется комплексная оценка текущего клинического статуса больного при помощи специально разработанных для больных ХОБЛ опросников – теста для оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) и Клинического опросника по хронической обструктивной болезни легких (Clinical COPD Questionnaire – CCQ) [3]. В руководстве «Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) подчеркивается, что оценка клинического статуса больного ХОБЛ не должна ограничиваться лишь оценкой интенсивности одышки, поэтому предпочтение следует отдавать таким опросникам, как CAT и CCQ [1]. С этих позиций оценивать эффективность терапии также предпочтительнее при использовании понятия «контроль над клиническими симптомами» и соответствующих опросников.

В настоящее время комбинированные бронходилататоры длительного действия – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) являются основными препаратами для базисной терапии ХОБЛ [1]. Во многих исследованиях доказано, что при использовании длительно действующих бронходилататоров отмечается долгосрочный положительный эффект на функцию легких, уменьшается гиперинфляция легких и одышка, улучшается качество жизни, снижается частота обострений, а также повышается толерантность к физической нагрузке [4–6]. При этом комбинация ДДБА / ДДАХП оказывает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели легочной функции и качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХП [5–8].

Учитывая крайнюю актуальность проблемы эффективной терапии ХОБЛ в условиях реальной практики, большой интерес представляют результаты крупного многоцентрового исследования, проведенного в странах восточной Европы, включая Российскую Федерацию. Целью настоящего исследования явилась оценка изменений клинического контроля у пациентов с ХОБЛ, получающих лечение ДДБА / ДДАХП (тиотропия бромид / олодатерол 5 / 5 мкг в ингаляторе Респимат®) в обычной клинической практике.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в Российской Федерации на базе 52 стационаров и 77 поликлиник.

В исследование включены пациенты ( $n = 1\,476$ ) с ХОБЛ старше 40 лет, которым была показана комбинированная терапия 2 длительно действующими бронходилататорами (ДДАХП + ДДБА), в соответствии с действующими российскими и зарубежными клиническими рекомендациями (группы В, D по классификации GOLD). Основными критериями исключения являлись противопоказания для назначения ДДБА / ДДАХП, а также прием ДДБА / ДДАХП (в виде отдельных препаратов и комбинации фиксированных доз) в последние 6 нед. перед включением в исследование.

Пациентам назначен препарат тиотропия бромид / олодатерол в ингаляторе Респимат® 2,5 / 2,5 мкг по 2 ингаляции 1 раз в сутки.

Оценка клинического контроля проводилась с использованием опросника ССQ (табл. 1), разработанного специально для больных ХОБЛ и предназначенного для оценки клинического контроля над данным заболеванием. Он состоит из 10 вопросов, охватывающих 3 раздела – «Симптомы» (4 вопроса (№ 1, 2, 5, 6)); «Функциональный статус» (4 вопроса (№ 7–10)) и «Психический статус» (2 вопроса (№ 3, 4)). Каждый из 10 вопросов ССQ оценивается пациентом по 7-балльной шкале от 0 до 6. Сумма баллов, разделенная на 10, дает значение количества баллов ССQ, при помощи которого измеряются состояние здоровья и функциональный статус. Оценка раздела «Функциональное состояние» представляет собой вычисление суммы 4 вопросов (№ 7–10), разделенной на 4, оценка раздела «Симптомы» представляет собой вычисление суммы 4 вопросов (№ 1, 2, 5, 6), разделенной на 4, а оценка раздела «Психическое состояние» представ-

ляет собой вычисление суммы 2 вопросов (№ 3, 4), разделенной на 2.

Большее число баллов ССQ указывает на более выраженную клиническую симптоматику и худшее качество жизни пациентов. Для тяжелых пациентов с ХОБЛ ( $ОФВ_1 < 50\%$  или индекса BODE (при расчете которого суммируются данные спирометрии, выраженности одышки, 6-минутного шагового теста, показатель индекса массы тела)  $> 5$ ) одним из критериев контроля над клиническими симптомами может служить оценка по ССQ  $< 2$  баллов [3]. Критерием терапевтического успеха в рамках данного исследования явилось уменьшение количества баллов ССQ на 0,4 пункта между исходным значением и приблизительно через 6 нед. лечения, поскольку это значение установлено для опросника ССQ как минимально клинически значимое различие [9].

В ходе исследования фиксировались также общее состояние пациента на основании общей оценки врачом (8-балльная ранговая шкала от 1 (очень плохо) до 8 (отлично)), оценивались одышка по модифици-

**Таблица 1**  
**Клинический опросник по хронической обструктивной болезни легких**  
**Table 1**  
**Clinical COPD Questionnaire**

Пожалуйста, обведите кружочком цифру, соответствующую ответу, который наилучшим образом описывает Ваше физическое и эмоциональное самочувствие за последние 7 дней (отметьте только один ответ для каждого вопроса)							
В среднем как часто за последние 7 дней Вы испытывали:	Совсем не испытывал(а)	Редко	Время от времени	Иногда	Часто	Очень часто	Почти постоянно
1. Одышку, находясь в состоянии покоя?	0	1	2	3	4	5	6
2. Одышку при физической нагрузке?	0	1	2	3	4	5	6
3. Беспокойство, что Вы можете простудиться или что у Вас станет хуже с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
4. Подавленное настроение из-за проблем с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
В целом как часто за последние 7 дней:							
5. Вы кашляли?	0	1	2	3	4	5	6
6. У Вас выделялась мокрота?	0	1	2	3	4	5	6
В среднем за последние 7 дней насколько Вы были ограничены в следующих видах деятельности из-за проблем с дыханием:	Совсем не ограничен(-а)	Совсем немного ограничен(-а)	Немного ограничен(-а)	Умеренно ограничен(-а)	Очень ограничен(-а)	Крайне ограничен(-а)	Совершенно ограничен(-а) или не был(-а) способен(-на) это делать
7. Тяжелые физические нагрузки (например, подниматься по лестнице, спешить, заниматься спортом)?	0	1	2	3	4	5	6
8. Умеренные физические нагрузки (например, ходить, выполнять работу по дому, переносить вещи)?	0	1	2	3	4	5	6
9. Повседневные занятия дома (например, одеваться, умываться)?	0	1	2	3	4	5	6
10. Общение с людьми (например, беседа, пребывание с детьми, посещение друзей / родственников)?	0	1	2	3	4	5	6

рованной шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*), частота использования короткодействующих бронходилататоров (КДБД) для купирования симптомов, удовлетворенность пациента препаратом (7-балльная ранговая шкала).

## Результаты

### Общая характеристика пациентов

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Важной особенностью обследуемых больных является широкое распространение коморбидной патологии – 63,8 %. При этом распространенность сопутствующих заболеваний была следующей: кардиоваскулярные заболевания – 45,5 %; метаболические / эндокринные нарушения – 9,2 %; заболевания желудочно-кишечного тракта / гепатобилиарной системы – 12,7 %.

Таблица 2

Основные характеристики пациентов, вошедших в исследование на территории Российской Федерации

Table 2

Main characteristics of patients included in the study in the Russian Federation

Параметр	Значение (частоты или среднее $\pm$ SD)
Возраст, годы	64 $\pm$ 9
Пол:	
• мужской	83,5
• женский	16,5
Продолжительность заболевания, годы	5,2 $\pm$ 5,8
Стаж курения, пачко-лет	37,9 $\pm$ 19,2
Статус курения, %:	
• курят в настоящее время	55,4
• экс-курильщики	36,4
• некурящие	8,23
Степень тяжести по ОФВ <sub>1</sub> , %:	
≥ 50	47,64
< 50	51,56
Группа по GOLD, %:	
В	31,5
С	7,4
Д	61,1
Число обострений за последние 12 мес.	1,7 $\pm$ 1,22
Сопутствующие заболевания, %:	
• сердечно-сосудистой системы	45,5
• желудочно-кишечного тракта	12,7
• метаболические / эндокринные нарушения	9,22
• другие респираторные болезни	6,4
• мочевыделительной системы	4,1
• неврологические	2,9

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

Несмотря на длительный стаж заболевания, существенные клинические проявления, включая наличие обострений за прошедший год, большинство пациентов – 1 135 (76,9 %) – не получали базисную терапию по поводу ХОБЛ за 6 нед. до включения в исследование. В качестве базисной терапии до переключения на тиотропия бромид / олодатерола 17,9 % пациентов получали монотерапию ДДБА (24,6 %) или ДДАХП (72,7 %), существенно меньшее число больных принимали комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и ДДБА (5,2 %).

### Клиническая эффективность

Согласно полученным результатам, у 89,84 % пациентов (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 88,2–91,3 %;  $p < 0,0001$ ) на фоне терапии тиотропия бромидом / олодатеролом удалось достичь терапевтического успеха, т. е. снижения оценки по ССQ на 0,4 балла. В среднем общая оценка по ССQ уменьшилась между 1-м и 2-м визитами на 1,31  $\pm$  0,97 балла, выраженность симптомов – на 1,39  $\pm$  1,03 балла, функциональное состояние – на 1,2  $\pm$  1,1 балла, психическое состояние – на 1,38  $\pm$  1,31 балла (рис. 1).

Помимо динамики симптомов, при оценке с помощью различных опросников в качестве клинического маркера эффективности базисной терапии ХОБЛ может выступать потребность в КДБД. В рамках данного исследования выявлено существенное уменьшение потребности в использовании КДБД на фоне проводимой терапии – с 2,74  $\pm$  2,74 до 0,73  $\pm$  1,23 ингаляции в день, или на 73 %.

Обращает на себя внимание высокая эффективность тиотропия бромид / олодатерола независимо от предшествующей терапии ХОБЛ. Так, терапевтический успех достигнут у 90,9 % пациентов (95%-ный ДИ – 89,1–92,6), не получавших до этого какой-либо терапии по поводу ХОБЛ, и 85,6 % больных (95%-ный ДИ – 80,7–89,7), получавших монотерапию ДДБА или ДДАХП, а среди лиц, ранее принимавших и ГКС /

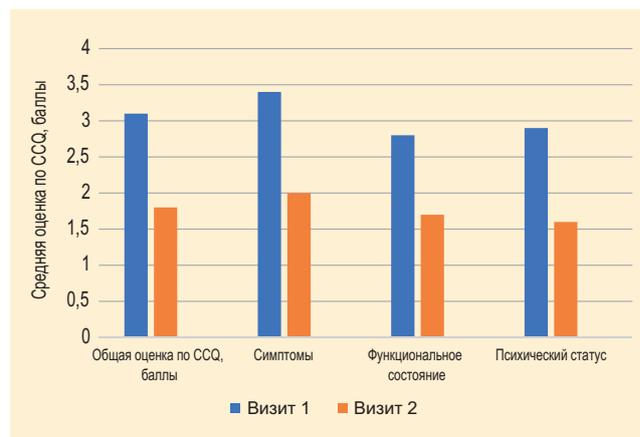


Рис. 1. Динамика снижения баллов по Клиническому опроснику по хронической обструктивной болезни легких (ССQ) к 6-й неделе терапии

Примечание: ССQ (*Clinical COPD Questionnaire*) – Клинический опросник по хронической обструктивной болезни легких.

Figure 1. The decline in Clinical COPD Questionnaire points by week 6

ДДБА, – в 92,0 % случаев (95%-ный ДИ – 83,4–97,0) (рис. 2). Независимо от исходной терапии, выявлено значимое уменьшение потребности в КДБД – с  $2,6 \pm 2,9$  до  $0,6 \pm 1,1$  ингаляции в сутки в группе больных, исходно не получавших базисную терапию по поводу ХОБЛ, и с  $2,9 \pm 2,3$  до  $1,1 \pm 1,5$  ингаляции – у получавших монотерапию ДДБА или ДДАХП, с  $3,4 \pm 2,3$  до  $1,4 \pm 1,7$  ингаляции – у получавших иГКС / ДДБА.

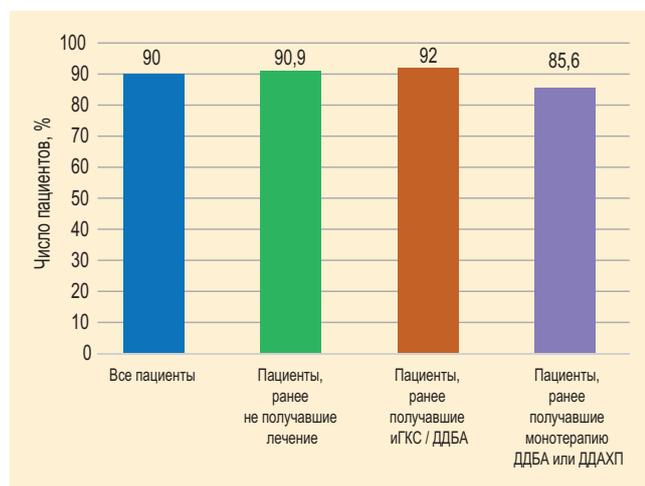


Рис. 2. Относительная доля пациентов, достигших терапевтического успеха к 6-й неделе терапии

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

Figure 2. Percentage of patients with therapeutic success by week 6

При назначении комбинации тиотропия бромида / олодатерола эффективно улучшался клинический контроль над ХОБЛ вне зависимости от степени тяжести ХОБЛ. При ХОБЛ легкой и средней степени тяжести значимое снижение оценки по ССQ зафиксировано в 90,8 % случаев (95%-ный ДИ – 88,5 – 92,9), а при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания – в 89,1 % случаев (95%-ный ДИ – 86,6 – 91,2). В отношении снижения потребности в КДБД больные ХОБЛ различной степени тяжести также не различались, не выявлено различий и по основным исследуемым точкам при разделении исследуемой выборки пациентов с ХОБЛ на группы по классификации В, С, D ( GOLD ), а также по возрасту (старше или моложе 65 лет).

### Профиль безопасности

Согласно результатам клинических исследований, использование комбинации тиотропия бромида / олодатерола у пациентов с ХОБЛ характеризуется хорошим профилем безопасности [6, 10–13], что подтверждено и результатами настоящего исследования – нежелательные явления (НЯ) зафиксированы у 38 (2,52 %) больных, в 3 (0,2 %) случаях НЯ были связаны с приемом препарата и лишь в 1 (0,07 %) случае при НЯ, связанных с приемом препарата, потребовалась его отмена. В качестве побочных действий указаны снижение четкости зрения, повышение артериального давления, дисфония, кожный зуд.

### Обсуждение

В последней версии GOLD (2020) предложен новый алгоритм непрерывной оценки контроля над заболеванием и ряда факторов, оказывающих влияние на его достижение, – симптомов, частоты обострений, коморбидности, курения, техники ингаляций и т. п. [1], по сути очень схожий с подходом к лечению больных БА. При терапевтическом подходе, основанном на понятии контроля, акцент делается на мониторинговании симптомов, ранней диагностике обострений, учете рисков развития обострений в будущем, что позволяет сделать лечение больных ХОБЛ персонализированным [3, 14, 15].

Опросники для оценки контроля над заболеванием широко используются у пациентов с БА, причем не только в клинических исследованиях, но и в рутинной практике. Схожие по структуре опросники, также подходящие для использования в рутинной практике, разработаны и для пациентов с ХОБЛ. К ним относятся САТ и ССQ, рекомендуемые руководством GOLD для оценки клинического статуса больных ХОБЛ [1].

В качестве основного критерия эффективности тиотропия бромида / олодатерола для настоящего исследования выбрана оценка по ССQ.

Оценка по ССQ коррелирует с результатами по опросникам госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*), SF-36, mMRC и САТ. Подтверждена также связь между результатами по ССQ и снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду [16]. По данным ряда исследований подтверждено, что ССQ является надежным инструментом для оценки динамики клинического статуса у больных ХОБЛ на фоне проводимой терапии и легочной реабилитации [16, 17]. При еженедельной оценке с помощью ССQ обострения заболевания выявляются на раннем этапе [18]. Другой важной особенностью опросника ССQ является возможность его использования в качестве предиктора клинических исходов (смертность, обострения и терапевтическая неудача) при ХОБЛ [19].

ССQ прост в использовании, его заполнение занимает < 2 мин. *I.G. Tsiligianni et al.* показано, что при прямом сравнении опросников САТ и ССQ > 60 % пациентов с ХОБЛ предпочитали последний, поскольку он был более понятен и прост в заполнении и, по мнению больных, лучше отражает изменение их состояния здоровья [20]. *T. Ringbaek et al.* показано, что только в 36 % случаев потребовалась помощь медицинского персонала при заполнении опросника ССQ, что существенно меньше по сравнению с использованием САТ и SGRQ [21].

Согласно полученным результатам, на большой выборке российских пациентов с ХОБЛ подтверждена высокая клиническая эффективность препарата тиотропия бромида / олодатерола при достижении клинического контроля – почти у 90 % больных значительно улучшился клинический статус по ССQ. При этом эффект наблюдался у большинства лиц, как не получавших, так и тех, кто получал терапию ДДАХП, ДДБА или иГКС / ДДБА.

Особенность опросника ССQ заключается в том, что с его помощью, помимо респираторных симптомов, оценивается также влияние болезни на физическую активность и эмоциональный статус больных. Важно подчеркнуть, что терапевтический успех при использовании препарата тиотропия бромид / олодатерол у больных ХОБЛ достигнут в отношении не только клинической симптоматики, но и эмоционального и функционального статуса (толерантность к физической нагрузке).

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, являются типичными для популяции российских больных ХОБЛ — это лица пожилого возраста с большим стажем курения, в большинстве случаев классифицированные в группу D по GOLD, с многочисленными коморбидными заболеваниями. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов с ХОБЛ, риск их развития у больных данной категории в 2–3 раза выше, чем в популяции с поправкой на возраст и курение [22].

Следует подчеркнуть высокую эффективность препарата у лиц, различающихся по степени тяжести заболевания, частоте обострений, возрасту и наличию коморбидной патологии. При подробном анализе данных пациентов соответствующих категорий достоверных различий по основным клиническим характеристикам (общей оценки врачом, оценки по ССQ, потребности в КДБД) не выявлено.

Преимущества ДДБА / ДДАХП по сравнению с монотерапией бронходилататорами или терапией иГКС / ДДБА продемонстрированы в ряде работ [23, 24]. В настоящем исследовании на большой выборке пациентов из рутинной практики подтвердилось достоверное улучшение контроля над клиническими симптомами после перехода с проводимой ранее терапии ДДБА, ДДАХП или ДДБА / иГКС на терапию тиотропия бромидом / олодатеролом.

По результатам клинических исследований, в которых использовалась комбинация препарата тиотропия бромид / олодатерола, у пациентов с ХОБЛ продемонстрировано статистически значимое уменьшение симптомов, улучшение показателей функции легких, качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, и увеличение толерантности к физической нагрузке [10–13]. Однако данные реальной практики в отношении эффектов комбинированной терапии тиотропия бромидом / олодатеролом у пациентов с ХОБЛ довольно ограничены [25, 26].

Полученные результаты согласуются с таковыми крупного исследования OTIVASTO ( $n = 7\ 218$ ), проведенного также среди больных ХОБЛ в реальной практике в странах восточной Европы. В рамках данной работы терапевтический успех, оцениваемый по значимому улучшению физической активности (вопросник PF-10), на фоне терапии тиотропия бромидом / олодатеролом достигнут у 67,8 % больных ХОБЛ (95%-ный ДИ — 66,7–68,8) [26].

Свободно перенести полученные результаты в рутинную практику возможно благодаря широкому охвату группы пациентов с ХОБЛ, принявших учас-

тие в настоящем исследовании и в исследовании OTIVASTO, с которыми врачи ежедневно сталкиваются в поликлиниках и стационарах.

## Заключение

При назначении комбинации тиотропия бромид / олодатерол эффективно улучшался клинический контроль над ХОБЛ вне зависимости от степени тяжести, предшествующей терапии ДДАХП, ДДБА или иГКС / ДДБА.

При переводе пациентов на терапию комбинацией тиотропия бромид / олодатерола существенно снизилась потребность в препаратах скорой помощи.

В рамках исследования продемонстрирован благоприятный профиль безопасности комбинации тиотропия бромид / олодатерола.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2020 Report). Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf)
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489.
3. Soler-Cataluña J.J., Alcázar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1072–1075. DOI: 10.1183/09031936.00064414.
4. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136.
5. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония при терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 224–233. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233.
6. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Двойная бронходилатация — новая парадигма длительно терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2015; (3): 24–32. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/dvoynaya-bronhodilatatsiya-novaya-paradigma-dlitelnoy-terapii-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih/viewer>
7. 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): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.

8. Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (2): 130–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000450.
9. Smid D.E., Franssen F.M., Houben-Wilke S. et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18 (1): 53–58. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.08.002.
10. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
11. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109 (10): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
12. Maltais F., Aumann J.L., Kirsten A.M. et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1802049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2018.
13. Troosters T., Bourbeau J., Maltais F. et al. Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. *BMJ Open.* 2016; 6 (4): e010106. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010106.
14. Miravittles M., Sliwinski P., Rhee C.K. et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respirology.* 2020; 25 (11): 1136–1143. DOI: 10.1111/resp.13811.
15. Soler X. Evaluation of changes in control status in COPD: An opportunity for early intervention. *Chest.* 2020; 157 (5): 1064–1066. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.017.
16. van der Molen T., Willemse B.W.M., Schokker S. et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes.* 2003; 1: 13. DOI: 10.1186/1477-7525-1-13.
17. Kon S.S.C., Dilaver D., Mittal M. et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax.* 2014; 69 (9): 793–798. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2013-204119.
18. Trappenburg J.C.A., Touwen I., de Weert-van Oene G.H. et al. Detecting exacerbations using the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes.* 2010; 8: 102. DOI: 10.1186/1477-7525-8-102.
19. Zhou Z., Zhou A., Zhao Y., Chen P. Evaluating the Clinical COPD Questionnaire: A systematic review. *Respirology.* 2017; 22 (2): 251–262. DOI: 10.1111/resp.12970.
20. Tsiligianni I.G., van der Molen T., Moraitaki D. et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 20. DOI: 10.1186/1471-2466-12-20.
21. Ringbaek T., Martinez G., Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD.* 2012; 9 (1): 12–15. DOI: 10.3109/15412555.2011.630248.
22. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. и др. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.
23. Frith P.A., Ashmawi S., Krishnamurthy S. et al. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology.* 2018; 23 (12): 1152–1159. DOI: 10.1111/resp.13374.
24. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
25. Tashkin D.P., Amin A.N., Kerwin E.M. Comparing randomized controlled trials and real-world studies in chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1225–1243. DOI: 10.2147/COPD.S244942.
26. Valipour A., Tamm M., Kociánová J. et al. Improvement in self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; (14): 2343–2354. DOI: 10.2147/COPD.S204388.

Поступила: 19.12.20

Принята к печати: 03.02.21

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2020 Report). Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf)
2. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [The concept of chronic obstructive pulmonary disease control as a decision-making tool and optimization of basic therapy in real clinical practice]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489 (in Russian).
3. Soler-Cataluña J.J., Alcázar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1072–1075. DOI: 10.1183/09031936.00064414.
4. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [New possibilities of dual bronchodilatory therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136 (in Russian).
5. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Effects of fixed combination of indacaterol/glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136 (in Russian).

- tive pulmonary disease: state-of-the art review]. *Pulmonologiya*. 2018; 28 (2): 224–233. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233 (in Russian).
6. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Double bronchodilation – a new paradigm for long-term therapy of chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; (3): 24–32. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dvoynaya-bronhodilatatsiya-novaya-paradigma-dlitelnoy-terapii-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih/viewer> (in Russian).
  7. 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): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
  8. Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (2): 130–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000450.
  9. Smid D.E., Franssen F.M., Houben-Wilke S. et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18 (1): 53–58. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.08.002.
  10. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
  11. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109 (10): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
  12. Maltais F., Aumann J.L., Kirsten A.M. et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1802049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2018.
  13. Troosters T., Bourbeau J., Maltais F. et al. Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. *BMJ Open*. 2016; 6 (4): e010106. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010106.
  14. Miravittles M., Sliwinski P., Rhee C.K. et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respirology*. 2020; 25 (11): 1136–1143. DOI: 10.1111/resp.13811.
  15. Soler X. Evaluation of changes in control status in COPD: An opportunity for early intervention. *Chest*. 2020; 157 (5): 1064–1066. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.017.
  16. van der Molen T., Willemse B.W.M., Schokker S. et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes*. 2003; 1: 13. DOI: 10.1186/1477-7525-1-13.
  17. Kon S.S.C., Dilaver D., Mittal M. et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax*. 2014; 69 (9): 793–798. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2013-204119.
  18. Trappenburg J.C.A., Touwen I., de Weert-van Oene G.H. et al. Detecting exacerbations using the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes*. 2010; 8: 102. DOI: 10.1186/1477-7525-8-102.
  19. Zhou Z., Zhou A., Zhao Y., Chen P. Evaluating the Clinical COPD Questionnaire: A systematic review. *Respirology*. 2017; 22 (2): 251–262. DOI: 10.1111/resp.12970.
  20. Tsiligianni I.G., van der Molen T., Moraitaki D. et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 20. DOI: 10.1186/1471-2466-12-20.
  21. Ringbaek T., Martinez G., Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD*. 2012; 9 (1): 12–15. DOI: 10.3109/15412555.2011.630248.
  22. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. et al. [An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42 (in Russian).
  23. Frith P.A., Ashmawi S., Krishnamurthy S. et al. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology*. 2018; 23 (12): 1152–1159. DOI: 10.1111/resp.13374.
  24. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
  25. Tashkin D.P., Amin A.N., Kerwin E.M. Comparing randomized controlled trials and real-world studies in chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1225–1243. DOI: 10.2147/COPD.S244942.
  26. Valipour A., Tamm M., Kociánová J. et al. Improvement in self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; (14): 2343–2354. DOI: 10.2147/COPD.S204388.

Received: December 19, 2020

Accepted for publication: February 03, 2021

### Информация об авторах / Author Information

**Трушенко Наталья Владимировна** — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

**Natal'ya V. Trushenko**, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Нуралиева Галия Сериковна** — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии института клинической медицины Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.kz

**Galiya S. Nuralieva** — Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University), Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.kz

**Айсанов Заурбек Рамазанович** — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Суворова Ольга Александровна** — студентка VI курса Международной школы «Медицина будущего» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru

**Olga Alexandrovna Suvorova** — 6<sup>th</sup> year student of the International School “Medicine of the Future”, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru

### Участие авторов

**Трушенко Н.В.** — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

**Авдеев С.Н.** — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

**Нуралиева Г.С.** — написание текста рукописи (15 %)

**Айсанов З.Р.** — обсуждение и редактирование рукописи (15 %)

**Суворова О.А.** — перевод и редактирование текста рукописи, оформление списка литературы (10 %)

### Authors contribution

**Trushenko N.V.** — manuscript text writing, discussion and manuscript editing (30%)

**Avdeev S.N.** — manuscript text writing, discussion and manuscript editing (30%)

**Nuralieva G.S.** — manuscript text writing (15%)

**Aisanov Z.R.** — discussion and manuscript editing (15%)

**Suvorova O.A.** — translation and manuscript editing, references formalization (10%)